

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461741

研究課題名(和文) 認知症発症予測バイオマーカーの探索：軽度認知障害の進行性病態に関連する酸化RNA

研究課題名(英文) Prognostic biomarkers for conversion from MCI to dementia

研究代表者

布村 明彦 (NUNOMURA, Akihiko)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：60241436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：認知症発症予測マーカーを検討する目的で認知症リスクの高い高齢うつ病に注目し、高齢うつ病とうつ病を伴わない健忘型MCI患者を対象に研究した。高齢うつ病群において血漿A₄₀高値は、海馬傍回萎縮度の増加や文字流暢性の低下と相関していた。治療前後の認知機能からうつ病群を認知機能正常群、MCIから正常へのリバート群、MCI非リバート群の3群に分けると、認知症リスクの高いMCI非リバート群では入院時点で他の2群より血漿A₄₀が高く、文字流暢性が低かった。これらは、非うつ病性MCI群には認められず、うつ病から認知症発症に至る予後マーカーの可能性が示唆された。血中酸化RNAには予後予測機能は乏しかった。

研究成果の概要(英文)：To investigate prognostic markers for conversion from MCI to dementia, we have focused on patients with late-life depression (LLD) who are at high risk of dementia. Higher plasma A₄₀ was associated with higher degree of parahippocampal atrophy and lower verbal fluency performance. The LLD patients were divided into 3 groups according to their cognitive status before and after the treatment, i.e., (i) cognitively normal subjects, (ii) the MCI reverts to normal cognition, and (iii) MCI-non-reverters. Remarkably, we found higher plasma A₄₀ levels and lower verbal fluency performance at baseline in the MCI-non-reverters who were at highest risk of dementia compared with the other 2 groups. Because these alterations were not significantly found in amnesic MCI without depression, plasma A₄₀ and verbal fluency performance may function as prognostic markers for conversion from MCI to dementia specifically in LLD patients. Serum oxidized RNA did not function as a prognostic marker.

研究分野：老年精神医学

キーワード：老年精神医学 うつ病 認知症 アルツハイマー病 脳画像 酸化RNA アミロイド 電気けいれん療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症高齢者の急増は人口高齢化率において世界のトップを走るわが国はもとより、全人類の大きな社会的課題となりつつある。早期に認知症リスクを同定できる簡便な手法を開発し、有効な介入法を確立することが喫緊の医学的課題であることは論を俟たない。

(2) 質の高い縦断的疫学研究のメタ解析から、高齢うつ病患者はアルツハイマー病 (AD) その他の認知症リスクが高いことが注目されており、「アミロイド関連うつ病仮説」に代表されるように、うつ病と認知症発症に至る病理過程に密接な関連があることが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では認知症リスクの高い高齢うつ病に焦点を絞り、研究を行った。すなわち、高齢うつ病患者の抗うつ治療前後における認知機能ならびに各種画像および血中バイオマーカーを検討することから、認知症発症に至る過程の予後予測マーカーや介入法開発の手がかりを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 山梨大学医学部倫理委員会の承認のもと研究を行った。対象は、50歳以上のうつ病入院患者 50 例 (平均 MMSE 入院時 24.8, 退院時 28.0), うつ病を伴わない健忘型 MCI 患者 10 例 (平均 MMSE 27.3), および軽症レビー小体型認知症 (DLB) 患者 6 例 (平均 MMSE 27.7) である。

(2) うつ病患者は入院時と退院時の 2 回、他の群は 1 回のみ、うつ病評価尺度 (GDS, HAM-D, BDI-II), 認知機能評価尺度 (MMSE, CDR, WMS-R 論理記憶, WCST, 言語流暢性), 脳画像検査 (脳 MRI の VSRAD Zスコア解析, 脳血流 SPECT の e-ZIS 解析), および血中マーカー検査 (アミロイド (A) 40, A 42, 脳由来神経栄養因子, ホモシステイン, ビタミン B1, B12, 葉酸, 酸化 DNA, 酸化 RNA) ならびに APOE 遺伝子型検査を施行した。

4. 研究成果

(1) うつ病群では、退院時の GDS および HAM-D と海馬傍回萎縮度, ならびに BDI-II と AD 特異領域の脳血流低下度の間に正相関が認められた。また、入・退院時の血漿 A 40 と海馬傍回萎縮度との間に正相関が認められ (図 1a) 退院時の血漿 A 40 は BDI-II と正相関, 文字流暢性と逆相関していた (図 1b)。

(2) うつ病治療のために薬物療法のみを行った群と ECT を行った群を比較すると、ECT 群では治療後に血漿 A 40 が低下し (図 2), ECT 施行回数は、HAM-D, BDI-II, および文字流暢性の改善度と正相関し、AD 特異領域の脳血

流低下度と逆相関した。

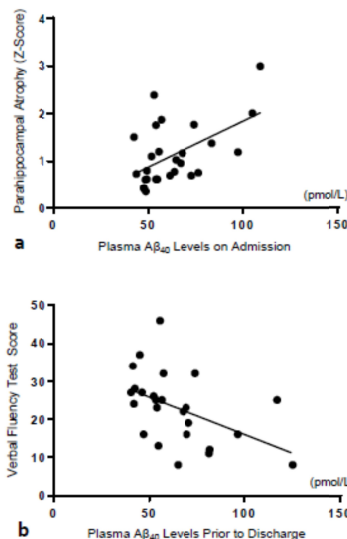


図 1. 血漿 A 40 濃度と海馬傍回萎縮度(a)および文字流暢性(b)との相関

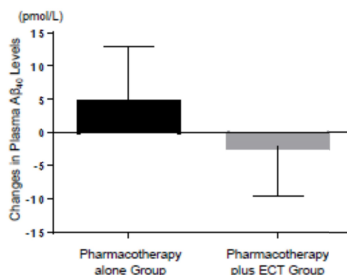


図 2. 血漿 A 40 濃度の抗うつ治療による変化 (薬物療法のみを行った群と ECT を行った群の比較)

(3) 抗うつ治療前後の認知機能レベルによってうつ病群を認知機能正常群, MCI から正常へのリバート群, および MCI 非リバート群の 3 群に分けると、認知症ハイリスク群である MCI 非リバート群では入院時点で他の 2 群より血漿 A 40 が高く (図 3), 文字流暢性が低かった。血漿 A 40 高値と文字流暢性の低下は、非うつ病性 MCI 群や軽症 DLB 群には認められず、うつ病から認知症発症にいたる過程に特異的である可能性がある。血中酸化 RNA は、うつ病治療前後で AD 特異的脳領域の血流低下度と相関して変化したが、認知機能予後の予測機能は乏しかった。

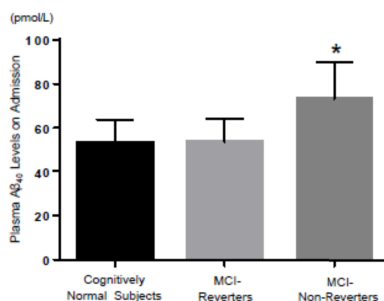


図 3. 認知機能正常群, MCI から正常へのリバート群, および MCI 非リバート群のベースライン時点の血漿 A 40 濃度

(4)以上のことから、血漿 A_β40 と文字流暢性は高齢うつ病から認知症発症にいたる過程の予後予測マーカーである可能性が示唆された。また、脳刺激療法による介入の有効性も今後検討すべき興味深い課題であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

布村明彦、老年精神科専門医のための臨床神経病理学。アルツハイマー病、老年精神医学雑誌、査読無、印刷中

布村明彦、玉置寿男、せん妄：診断・予防・治療、神経治療学、査読無、印刷中
Yamazaki C, Tamaoki T, Nunomura A (corresponding author), Tamai K, Yasuda K, Motohashi N, Plasma amyloid and Alzheimer's disease-related changes in late-life depression、Journal of Alzheimer's Disease、査読有、58 巻、2017、349-354
DOI: 10.3233/JAD-170111.

布村明彦、玉置寿男、認知症の病態における酸化ストレスの役割、老年精神医学雑誌、査読無、28 巻、2017、162-170
Nunomura A, Zhu X, Perry G, Modulation of Parkinson's disease associated protein rescues Alzheimer's disease degeneration、Journal of Alzheimer's Disease、査読有、55 巻、2017、73-75
DOI: 10.3233/JAD-160878

布村明彦、オートファジーと神経変性、老年精神医学雑誌、査読無、27 巻、2016、1152-1153

布村明彦、ストレスと認知機能アンチエイジング、アンチ・エイジング医学 日本抗加齢医学会雑誌、査読無、12 巻、2016、339-345

布村明彦、MCI とプレクリニカル AD の概念と疫学、老年精神医学雑誌、査読無、27 巻、2016、607-615

布村明彦、アルツハイマー病における神経精神症状の神経病理学的基盤、老年精神医学雑誌、査読無、27 巻、2016、18-26
Nunomura A, Idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) and dementia、Psychiatry and Clinical Neurosciences、査読有、70 巻、2016、129-130
DOI: 10.1111/pcn.12378

布村明彦、エイジング生物学の進歩と脳のアンチエイジング戦略、老年精神医学雑誌、査読無、26 巻、2015、589-598

布村明彦、菅沼真由美、新藤和雅、瀧山嘉久、山梨認知症を考える会の活動「認知症サポート医」の支援にフォーカスを絞って、日本早期認知症学会誌、査読有、

8 巻、2015、104-107

Yasuda K, Kobayashi K, Yamaguchi M, Tanaka K, Fujii T, Kitahara Y, Tamaoki T, Matsushita Y, Nunomura A, Motohashi N、Psychiatry and Clinical Neurosciences、査読有、69 巻、2015、49-54

DOI: 10.1111/pcn.12225

布村明彦、玉置寿男、本橋伸高、精神神経疾患の病態における酸化ストレスの役割、精神神経学雑誌、査読無、116 巻、2014、842-858

布村明彦、老年精神医学と DSM-5. ハンチントン病における認知症と軽度認知障害、老年精神医学雑誌、査読無、25 巻、2014、891-894

Nunomura A, Serendipity and success: Asahi Prize awarded for discovery of dementia with Lewy bodies、Psychiatry and Clinical Neurosciences、査読有、68 巻、2014、390

DOI: 10.1111/pcn.12184

Blair J, Siedlak S, Wolfram J, Nunomura A, Castellani R, Ferreira S, Klein W, Wang Y, Casadesus G, Smith M, Perry G, Zhu X, Lee H、Accumulation of intraneuronal amyloid- β is common in normal brain、Current Alzheimer Research、査読有、11 巻、2014、317-324
DOI:10.2147/156720501166614030220090

2

[学会発表](計 20 件)

布村明彦、玉置寿男、山崎智永実、玉井健一、安田和幸、本橋伸高、血漿アミロイド β 40 と高齢者うつ病、第 5 回認知症の早期発見、予防・治療研究会(2017 年 3 月 26 日、TKP 品川カンファレンスセンター、東京都品川区)

布村明彦、せん妄：診断・予防・治療、第 34 回日本神経治療学会(招待講演)(2016 年 11 月 3 日~5 日、米子コンベンションセンター、鳥取県米子市)

上田哲也、布村明彦、石黒浩毅、本橋伸高、二村明德、河村 満、石井賢二、アミロイド PET 画像で背景病理を確認できた posterior cortical atrophy の 1 例、第 107 回東京精神医学会(2016 年 7 月 16 日、東京医科歯科大学 M&D タワー、東京都文京区)

布村明彦、ストレス適応と認知症予防、第 16 回日本抗加齢医学会総会(招待講演)(2016 年 6 月 10 日~12 日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

布村明彦、玉置寿男、本橋伸高、生活習慣病と精神神経疾患の関連性を酸化ストレスから考える、第 112 回日本精神神経学会(招待講演)(2016 年 6 月 2~4 日、幕張メッセ国際会議場、千葉県千葉市)
布村明彦、認知症に関する最新の話題：

予防から早期診断・治療まで、第 31 回山梨県医学検査学会(招待講演)(2016年3月21日、山梨大学医学部臨床大講堂、山梨県中央市)

Nunomura A, Tamaoki T, Yamazaki C, Tamai K, Yasuda K, Motohashi N、Alzheimer's disease-related changes in elderly patients with depression: possible reversal by brain stimulation. International Psychogeriatric Association (IPA) 17th International Congress (招待講演)(October, 13-16, 2015, The Estrel Hotel Berlin, Berlin, Germany)

玉井健一、玉置寿男、布村明彦、山崎智永実、安田和幸、本橋伸高、うつ病患者におけるAD関連バイオマーカー:ECTはADに対してprotectiveか?第34回日本認知症学会(2015年10月2~4日、リンクステーションホール青森、青森県青森市)

山崎智永実、玉置寿男、布村明彦、上田哲也、野崎沙綾、林大祐、玉井健一、小林慶太、山口雅靖、安田和幸、平田卓志、上村拓治、松下裕、石黒浩毅、篠原学、本橋伸高、うつ病患者におけるアルツハイマー病関連バイオマーカーの検討 ECTの血漿A β への影響 第37回日本生物学的精神医学会(2015年9月24日~26日、タワーホール船堀、東京都江戸川区)

布村明彦、玉置寿男、山崎智永実、玉井健一、安田和幸、本橋伸高、うつ病患者におけるアルツハイマー病関連バイオマーカーの変化:電気けいれん療法の保護的効果、第2回認知症の早期発見、予防・治療研究会(2015年9月20日、AP品川、東京都品川区)

玉置寿男、山崎智永実、布村明彦、林大祐、玉井健一、小林慶太、山口雅靖、安田和幸、上村拓治、松下裕、石黒浩毅、篠原学、本橋伸高、うつ病患者に認められるアルツハイマー病関連性の変化 血漿A β を中心に、第111回日本精神神経学会学術総会(2015年6月4日~6日、大阪国際会議場、大阪府大阪市)

布村明彦、脳の老化と神経変性疾患におけるRNAの酸化、第15回日本抗加齢医学会総会(招待講演)(2015年5月29日~31日、福岡国際会議場、福岡県福岡市)

布村明彦、玉置寿男、RNA酸化傷害と変性性認知症、第33回日本認知症学会学術集会(招待講演)(2014年11月29日~12月1日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

玉置寿男、山崎智永実、玉井健一、安田和幸、布村明彦、本橋伸高、うつ病でみられるアルツハイマー病関連性の変化 血漿A β を中心に、第5回首都圏老年精神医学懇話会(2014年11月14日、庭

のホテル、東京都千代田区)

布村明彦、玉置寿男、本橋伸高、精神疾患の病態における酸化ストレスの役割、第110回日本精神神経学会学術総会(招待講演)(2014年6月26日~28日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

小林慶太、安田和幸、上村拓治、林大祐、玉井健一、安田あやの、大槻正孝、山口雅靖、藤井友和、玉置寿男、松下裕、石黒浩毅、篠原学、布村明彦、本橋伸高、電気けいれん療法における高用量パルス波治療器の有用性の検討、第110回日本精神神経学会学術総会(2014年6月26日~28日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

山口雅靖、布村明彦、大槻正孝、安田和幸、玉置寿男、保延直美、佐藤光明、岡田大樹、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、荒木拓次、大西洋、榎本信幸、本橋伸高、短絡遮断術により認知機能と脳MRI所見が改善した門脈大循環短絡による肝性脳症の1例、第29回日本老年精神医学会(2014年6月12-13日、日本教育会館、東京都千代田区)

Perry G, Shamas R, Zhu X, Wang X, Lee HG, Castellani R, Nunomura A, Oxidative damage is correlated with mitochondrial abnormalities in aging but not Alzheimer disease, 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (June 12-15, 2014, The Nines Hotel, Portland, Oregon, USA)

布村明彦、ストレスと認知症、第14回日本抗加齢医学会総会(招待講演)(2014年6月6日~8日、大阪国際会議場、大阪府大阪市)

Perry G, Shamas R, Castellani RJ, Zhu X, Wang X, Lee HG, Nunomura A, Oxidative damage is correlated with mitophagy in aging but not Alzheimer disease, 43rd Annual Meeting of the American Aging Association (May 30-June 2, 2014, The Westin Riverwalk Hotel, San Antonio, Texas, USA)

〔図書〕(計7件)

布村明彦、玉置寿男、中外医学社、認知症治療薬の考え方、使い方、印刷中

布村明彦、日本臨床社、精神医学症候群(第2版)印刷中

布村明彦、アークメディア、精神科・わたしの診療手順(改訂版)2017、524
Nunomura A, Tamaoki T, Motohashi N, Lee HG, Zhu X, Perry G, CRC Press, Reactive Oxygen Species in Biology and Human Health, 2016、543

布村明彦、診断と治療社、精神科研修ノート 改訂第2版、2016、615

布村明彦、メジカルビュー社、日本抗加

齢医学会認定テキスト 第3版 アンチエイジング医学の基礎と臨床、2015、447
布村明彦、ワールドプランニング、高齢社会における災害と緊急時への備え、2015、218

〔その他〕

ホームページ等

http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A_DisplayInfo.Scholar/3_68/7A340E6805978836.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

布村明彦 (NUNOMURA, Akihiko)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：60241436