

長寿医療研究委託事業
(総括) 研究報告書

H21年度 長寿医療研究委託費 21指-13

” 高齢者におけるパーキンソン病、うつ病、せん妄、統合失調症等に関する予防・治療法（統合医療を含む）及び認知症との鑑別診断法の開発研究”

研究代表者：丸山和佳子

所属 国立長寿医療センター 老年病研究部 部長

研究要旨

認知症の原因疾患の中でもアルツハイマー病以外神経変性疾患であるパーキンソン病、精神疾患であるうつ病は認知症の原因の中でも薬剤療法、心理療法がある程度奏功することから早期の鑑別と治療が患者および家族のQOLを向上させることが期待される。これら2疾患を中心としてアルツハイマー病との病態との対比の基に早期診断、あるいは発症前高リスク群診断のバイオマーカーを探索した。酸化ストレスマーカーとして、 ω -3脂肪酸ヒドロペルオキシドに特異的な抗体を作成し、ELISA法にてヒト尿を分析する系の条件検討を行った。また、神経の老化に深く関わる神経栄養因子であるBDNFのELISAによる測定系についてはほぼ条件を整えた。一方、高齢者うつ病・うつ状態およびアルツハイマー病のリスクとして生活習慣病が報告されている。生活習慣病に関わる生化学的マーカー(高脂血症、耐糖能等)については現在あわせデータ集積中である。

研究代表者名：丸山和佳子（国立長寿医療センター）、研究分担者：服部英幸（国立長寿医療センター）、深田伸二（国立長寿医療センター）、山岡朗子（国立長寿医療センター）、関山敦生（兵庫医科大学）、直井信（(財)岐阜県研究開発財団 岐阜県国際バイオ研究所）、大澤俊彦（名古屋大学大学院）

A. 研究目的

パーキンソン病、うつ病、アルツハイマー病等の認知症を早期に鑑別し（最終的には発症前の高リスク群を抽出し）、予防治療に結びつけるための臨床症状、バイオマーカーを組織的に検討する。あわせて臨床的に問題となっている高齢者の術後せん妄の高リスク群を抽出し、予防を臨床で試みる。認知症患者の生体サンプル（血液および尿）中の酸化修飾分子、神経栄養因子、メタボリックシンドローム関連分子、など老化に伴う神経変性疾患やうつ病の病因に関与することが示唆される分子について生化学的解析、定量を行う。病因と病状、治療効果を反映するバイオマーカーを検索する。その後、疾患診断マーカーとなりうるモノクローナル抗体を作製し、プロテインチップによる網羅的な測定法の開発とプロファイル解析を行うことで、生

化学的バイオマーカーの一斉解析システム確立を試みる。

B. 研究方法

遺伝子改変によるアルツハイマー病およびパーキンソン病動物および細胞、または酸化ストレスを用いた神経老化の実験モデル系を用いて認知症の病因を検索するとともにその治療薬の標的を探索する。現在抗パーキンソン薬として使用されているA型、B型モノアミン酸化酵素(MAO)の阻害剤は神経保護活性を持ち、神経栄養因子を誘導することを明らかとしてきた。現在さらに詳細な神経細胞師とその防御の分子機構を明らかとし、介入治療研究に役立てるための基礎的結果を得る。本研究班は ω -3不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)の過酸化物により化学修飾されたリジン(PRL)や炎症反応によるハロゲン化DNA(8-BrdG)に特異的なモノクローナル抗体、メタボリックシンドローム関連する炎症性サイトカインであるIL-6やTNF- α 、アディポネクチンやレプチンなどに対するモノクローナル抗体を既に作成しているため、これら抗体を複数搭載する「抗体チップ」作製を試みた。本チップにより多数のタンパク質の網羅的解析が可能となる。抗体チッ

プによる分析サンプルとして以下の2つのカテゴリーを含む国立長寿医療センターを受診中の患者に対し臨床症状データ集積と臨床サンプル(血液と尿)の採取を行う。国立長寿医療センター病院部門を受診した

1) パーキンソン病および類縁疾患、および軽度の記憶障害およびその他の認知障害を示す、NINCDS-ADRDAの診断基準をみたすアルツハイマー病であると診断される患者、2) うつ傾向をもつ患者のうち60歳以上発症のうつ傾向を有するもの。受診時年齢は65-85歳の男女。対象となった患者に対し、知能テスト、放射線学的評価、一般血液生化学的検査、生体サンプル採取を行こととした。倫理的な側面については国立長寿医療センター倫理委員会に諮り、指導と許可の基に研究を行う。これとは別に、既に他施設(兵庫医科大学)倫理委員会にて承認されサンプルについて、兵庫医科大内で以下の検討を行う。DSM-IVの規準を満たす大うつ病、統合失調症、健常者(年齢40-65歳)、健常高齢者(年齢65歳以上)、精神障害(大うつ病、統合失調症、アルツハイマー型認知症)のある高齢者に対し、サイトカイン、ケモカイン等の血中濃度を従来のELISA法にて測定し、精神的ストレスに関与するインターロイキン18の血中濃度

を検討する。術後せん妄については既に国立長寿医療センターにおける先行研究にて年齢、性別、術前の認知機能障害(MMSE低値)、術前の行動障害・精神症状(NEECHAMスコア低値)が術後せん妄発生と有意に関連していた。その結果から、75歳以上の高齢者のうち、術前にMMSE 25点未満またはNEECHAM 27点未満である術後せん妄発生高リスク群を対象にして、ハロペリドール少量連日投与による術後せん妄予防効果を検証するランダム化比較試験を行う。

(倫理面への配慮)

本研究で行う臨床検査(心理検査、画像検査)は一般臨床検査の範囲内である。研究のために血清、血漿、尿を採取するが、これらの採取に伴う危険性は出血等軽微なもののみである。

C. 研究結果

A型MAOがパーキンソン病、うつ病の発症と治療に有用である可能性が実験的に示された。分析系では酸化修飾タンパク質を認識する「抗体チップ」の実用化の基盤的な研究を行うと共に、応用の可能性も併せて検討した。その結果、 ω -3脂肪酸ヒドロペルオキシドに特異的な抗体を用いたELISA法がヒト尿中における酸化脂質量の評価に

有用なツールであることが認められた。パーキンソン病、アルツハイマー病の臨床研究については現在国立長寿医療センター倫理委員会にて条件付き承認を得ており、本年度中に臨床症状とサンプル採取が開始される予定である。また、高齢者うつ病・うつ状態のリスクとして指摘されている高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中などの生活習慣病症例においてうつ・無気力などの精神症状を呈しやすいハイリスク群の抽出および関連する臨床指標を確立するための研究が既に長寿医療センター倫理委員会の承認の基に進行している。兵庫医大におけるうつ病、統合失調症の検では新たに開発した非線形判別分析により、大うつ病、慢性期統合失調症を検出できるケモカイン、サイトカイン分子それぞれ13種類および11種類を選定した。術後せん妄に対する介入研究は国立長寿医療センター倫理委員会の承諾を得られたため、現在発生高リスク群を対象にして、ハロペリドール

少量連日投与による術後せん妄予防効果を検証するランダム化比較試験を75歳以上の高齢者手術全般に行っている。

E. 結論

今回新たに作製された抗酸化脂質抗体は、神経変性疾患のリスク、あるいは体内の酸化ストレス評価に有用である可能性がある。また、神経栄養因子低下はパーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病の発症リスクを高める可能性がある。これらを正常化するための薬剤、生活習慣を含めた予防、治療に結びつけていく。75歳以上の高齢者手術患者に対するハロペリドール少量連日投与ランダム化比較試験の結果から一般病院でも利用可能な高齢者術後せん妄予防的介入のプログラムを作成し、ガイドライン作成に資する結果を得たい。

F. 健康危険情報

無し