

レビー小体病における preclinical/prodromal 期からの自然歴解明とバイオマーカー開発
(28-8)

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

研究要旨

本研究では、レビー小体病（レビー小体型認知症およびパーキンソン病）における preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目的に、レビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査によってレビー小体病でみられる非運動症状の有無を解析した。並行して、prodromal 期からの病態進行の自然歴を解明するための MCI レジストリの基盤整備も行った。また、レビー小体病患者の血清サンプルの網羅的メタボローム解析を行い、健常コントロールとの比較を行なった。健康診断受診者において、質問紙の回答内容から自律神経機能障害や REM 睡眠行動異常が疑われる者が認められ、レビー小体病の診断を受けていない健康診断受診者のなかに、レビー小体病の有リスク者 (at risk) が存在する可能性が示唆された。また、メタボローム解析ではレビー小体病における尿酸代謝異常が示唆された。今後はさらにサンプル数を増やしてレビー小体病における代謝変化の全体像を明らかにするとともに、レビー小体病のハイリスク者においても同様の解析を行う必要があると思われる。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部長

勝野 雅央 国立長寿医療研究センター 名古屋大学大学院医学系研究科（教授）

A. 研究目的

レビー小体型認知症（DLB）は変性性認知症の中で20～40%程度を占めると推定され、アルツハイマー病に次いで頻度の多い認知症である。DLBでは、変動する認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソニズムなどの合併を特徴とする。その病態はパー

キンソン病 (PD) と大きく共通しており、 α シヌクレインの細胞内異常蓄積 (レビー小体) やミトコンドリア機能障害により大脳 (とくに後頭葉) および脳幹の機能低下を来すことが本疾患の中心的病態と考えられている。そのため、DLB と PB の両者を併せてレビー小体病と呼ぶことが多い。

レビー小体病では、神経症状の発症数年以上前から便秘、排尿障害、低血圧などの症状がみられることが後方視的研究において示唆されており、アルツハイマー病と同様に認知機能低下の発症前から α シヌクレインの蓄積を初めとする分子病態が進行していることが想定されている。しかし、リスク因子や発症前の進行に関する研究は、アルツハイマー病に比べレビー小体病では大きく遅れている。その重要な要因のひとつはレビー小体病に特異的なバイオマーカーが確立されていないことである。髄液中アミロイド β やタウなどが発症前病態の把握に有用なアルツハイマー病とは異なり、髄液ないし血清 α シヌクレインなどはレビー小体病の早期診断マーカーとしての妥当性を欠くことが指摘されている。また、血清尿酸値が高値であるとレビー小体病の発症リスクが低くなること、および疾患の進行速度が遅くなることが過去の研究において明らかにされているが、尿酸以外に現在レビー小体病のバイオマーカーとして確立している測定可能な因子はほとんどない。このことは、レビー小体病の早期病態を解明するためには新規のバイオマーカーの確立とそれを用いた定量的、前向き研究が必要であることを意味している。

そこで、本研究では健康診断やレジストリ研究データと臨床データとの連結という他の研究にはないリソースを用い、preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目指している。

B. 研究方法

①preclinical/prodromal 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、高山久美愛病院およびだいでうクリニックにおける健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査により、レビー小体病の非運動症状の有無を解析した。また、国立長寿医療研究センターで構築している MCI レジストリ (ORANGE-MCI) においてレビー小体病を発症した患者でもデータを後方視的に収集することを計画した。

②レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

名古屋大学と共同して、レビー小体病患者から得られた血清サンプルについて、網羅的メタボローム解析を行った。また対照として疾患のない健常コントロールの血清サンプルについても同様の解析を行った。これらの解析に利用した血清サンプルは、国立長寿医療

研究センターおよび名古屋大学とその関連病院から収集されたものである。

(倫理面への配慮)

患者の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。また、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会および名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会や関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請を行い、本研究の倫理性について第三者の立場から承認を得ることにより、倫理的妥当性を確保した上で本研究は実施されている。

C. 研究結果

①preclinical/prodromal 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センター、名古屋大学およびその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータや神経症状の経時的データ、各種血液検査結果などの収集を行うため、新規臨床研究の研究計画書および研究対象者への説明文書を作成した。この研究計画書と説明文書をもとに、2016年9月に開催された名古屋大学倫理委員会において本研究の審議が行われ、10月25日付で承認が得られた。また長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会でも、2016年11月に開催された委員会において審議が行われ、条件付承認となった。その条件に基づいて研究計画書と説明文書の修正を行い、長寿医療研究センターにおいても承認に至った。承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得が進められた。

Preclinical 期からの自然歴解明のため、定期的健康診断の受診者に対し PASE、SCOPA-AUT 日本語版、RBDSQ-J、SAOQ、BDI-II、JESS を盛り込んだアンケートを配布し、回答を収集した。その結果、日常の活動量を調査する PASE の値は 112.47 ± 85.65 であり、我が国からの既報告と同等の値であった。自律神経機能に関する質問表である SCOPA-AUT は 5.13 ± 4.26 点であり、海外の既報告における健常者の平均値よりやや低い値であったが、既報告における PD 患者の平均値を超える健診受診者も 9 名いた。レム睡眠行動異常症に関する質問紙でも、陽性とされている 5 点以上の受診者が 18 名みられた。嗅覚障害に関する質問紙である SAO-Q では、平均値の $-2SD$ 以下の受診者が 9 名みられた。日中の眠気を評価する EDSS で高度と判定される 16 点以上を 5 名認めた。SCOPA-AUT が 12 以上で、かつ RBD-Q が 5 点以上である受診者は 2 名で、いずれの受診者も鬱スコアである BDI-II が高値であった。

prodromal 期からの自然歴解明として、MCI レジストリ (ORANGE-MCI) に登録されたレビー小体病患者においても後方視的なデータ収集やバイオサンプルの収集を行うこと

を計画している。本年度はその準備段階としてレジストリの基盤構築が進められ、レジストリデータを入力するとともにデータの検索も可能となるデータベース (CITRUS) を整備し、国立長寿医療研究センターを含むレジストリ参加施設において実際のデータ入力が始まった。現在のところ、国立長寿医療研究センターだけでも 100 例弱の MCI もしくは軽度認知症の症例が登録されているが、レビー小体病の診断に至った登録症例はない状況である。

②レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

①でも述べたように、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会および名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会や関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請が行われ承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得を進め、血清サンプルを収集した。

レビー小体病患者 5 例および健常コントロール 5 例の空腹時血清を用い、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) のカチオンモード、アニオンモードによる測定を実施した。その結果、184 (カチオン 138, アニオン 46) のピークが検出された。群間における発現量の有意差を認めた代謝物は 1-Methyl-2-pyrrolidone、Asn、Kynurenine、N-Acetylalanine、N-Acetylputrescine、Uric acid などであった。とくに尿酸代謝に注目すると、尿酸は患者群において低値であったが、ヒポキサンチンやキサンチンはコントロールに比べ有意差はないものの患者群において高値であった。

D. 考察と結論

本研究では、健康診断受診者において、質問紙の回答内容から自律神経機能障害や REM 睡眠行動異常が疑われる者が 10%程度みられた。このことは、レビー小体病の診断を受けていない健康診断受診者のなかに、レビー小体病の有リスク者 (at risk) が存在する可能性を強く示唆している。ただ自律神経機能障害を有する受診者と REM 睡眠行動異常を有する受診者の間には重複が少ないことから、レビー小体病の発症前病態は多様である可能性がある。

また本研究で施行されたメタボローム解析において、レビー小体病における尿酸代謝異常が示唆された。尿酸は抗酸化作用を有すると考えられており、パーキンソン病患者における低尿酸血症の存在が他の研究でも示唆されている (Picillo et al. J Neural Transm 2016)。本研究では、尿酸代謝以外にもキヌレニン経路などに関する代謝物の変動も見られたことから、今後サンプル数を増やして代謝変化の全体像を明らかにしていく必要がある。また、各代謝物の発現量と運動症状・非運動症状の重症度の相関を解析することにより、レビー小体病の種々の症状と代謝変化の関連を明らかにすることができると考えられる。もしこれらの代謝変化が、アルツハイマー病における髄液中アミロイドβやタウなどのよ

うにレビー小体病の早期診断マーカーとして有望であるようなら、健康診断の受診者からレビー小体病の有リスク者を抽出し、同様の解析を行っていきたいと考える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigator, ORANGE' s challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 661-662.
2. 鈴木啓介、新畑 豊、鷺見幸彦. アルツハイマー病と新オレンジプラン 治療 治験中の薬物. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 34(9),2016、1031-1034
3. 佐治直樹、島田裕之、櫻井 孝、武田章敬、柳澤勝彦、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二. 日本における認知症克服の取り組み. *Medical Science Digest.* 2016; 42(14): 670-673.

2. 学会発表

1. 鈴木啓介、伊藤健吾、新畑 豊、千田一嘉、佐藤弥生、伊藤文隆、飯島祥彦、勝野雅央、渡辺宏久、祖父江元. 認知症・軽度認知障害を対象とした治験におけるインフォームドコンセントの現状と課題. 第 57 回日本神経学会学術集会 2016.5.19 神戸
2. 千田一嘉、新畑 豊、鈴木啓介、伊藤健吾. 医学系研究倫理統合指針に応じた老年医学研究倫理教育・研修体制の整備事業.第 58 回 日本老年医学会学術集会 2016.6.8 金沢
3. 鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵. 認知機能が低下した被験者を対象とする治験におけるインフォームドコンセント取得の現状. 第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016.9.18 大宮
4. 本田 愛、中村昭範、加藤隆司、新畑 豊、岩田香織、倉坪和泉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group. 臨床研究におけるアミロイド PET 検査のインフォームドコンセントと結果開示の留意点に関する検討.第 16 回臨床試験の在り方を考える会議 2016.9.18 大宮
5. 倉坪和泉、鷺見幸彦、永田理紗子、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾. 臨床研究にお

- ける神経心理検査評価者への教育. 第 34 回日本神経治療学会総会 2016.11.5
米子
6. 鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上
麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵. 認知症・軽度認知障害を対象とした治験における服薬
アドヒアランスの実態について. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 2016.12.2
米子
7. 鈴木啓介、伊藤健吾、鷺見幸彦. 認知症治療における unmet medical needs の克
服を目指した創薬の課題と展望—BPSD とレジストリを中心に—. 第 37 回日本臨
床薬理学会学術総会 2016.12.3 米子

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし