

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告

認知症と脳血管障害の発症を予測し脳小血管病を反映しうる
新規バイオマーカーのエビデンス確立（19-24）

主任研究者 佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

研究要旨

前研究班(28-15)で大脳白質病変など脳小血管病について知見を深め、分担研究者の三重大学富本教授が大脳白質病変の画像解析ソフトを開発した。このソフトを用いて現在実施中の心房細動と認知症に関する多施設共同研究（Strawberry 研究）で得られた頭部 MRI 画像を解析し、様々な臨床情報と統合して、認知症と脳血管障害に関する新規バイオマーカーも解析する。また、腸内細菌に関する臨床研究を国立長寿医療研究センターで実施し、興味深い知見を得た。この腸内細菌研究を発展させ、Strawberry 研究とリンクさせて横断・縦断調査を実施し、腸内細菌と脳小血管病との関連も解析して、腸内細菌が認知症、脳血管障害に与えるリスクの程度やその機序を解明する。また、付随研究として、分担研究者の施設で脳小血管病に関するバイオマーカーや心疾患・運動機能との関連も調査し、脳小血管病と高齢者の認知機能・身体機能についての総合的なエビデンス確立を目指す。

主任研究者

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

分担研究者

苅尾 七臣 自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門 教授

北川 一夫 東京女子医科大学 医学部神経内科学 教授

神崎 恒一 杏林大学 医学部高齢医学 教授

富本 秀和 三重大学 医学部神経病態内科学認知症医療学 教授

A. 研究目的

目的：認知症と脳血管障害の共通のリスク因子である脳小血管病の病態の解明と腸内フローラとの関連の解明

必要性：認知症と脳卒中（脳血管障害）は医学的・社会的に重要である。その共通基盤である脳小血管病の病態を解明し、進展予防につながるメカニズムを解明することで治療応用に貢献する。また、脳小血管病は糖尿病やフレイル、老年症候群との関連も示唆されており、脳小血管病の病態解明によって、様々な研究テーマへの知見の応用も可能である。今回の研究では、腸内フローラの関連を認知症の新規リスク因子として解析する点に新規性があり、これまで実施してきた臨床研究とも継続性がある。

特色：本研究班は、神経内科学、高齢医学、循環器内科学など、多方面のエキスパートを分担研究者に迎えている点に特徴がある。腸内フローラの解析を含め多方面からの研究視点を持つことで、脳小血管病の病態を多面的に解明し、新しい研究成果が期待できる。

独創的な点：①認知症に関連するバイオマーカーの解析、②拡散テンソル画像や大脳白質病変解析ソフトなどを用いた画像解析、③腸内フローラ解析による脳画像所見や認知機能への影響の解明、などのテーマに新規性がある。新しい脳 MRI 画像解析方法や腸内フローラ解析等のクロスオーバーによって、新機軸での研究推進が期待できる。

B. 研究方法

1. 主研究（国立長寿医療研究センター：多施設共同研究による脳小血管病の解析と腸内フローラを用いた新規リスク因子の解明）

心房細動患者を対象に、頭部 MRI・脳血流シンチグラフィ・神経心理検査・生理検査を実施し、血液・尿のバイオマーカーや腸内フローラを解析して、心房細動・脳卒中・認知症の関連や認知症の発症機序を解明する（Strawberry 研究）。この多施設共同前向き観察研究で得られた臨床データと保存された血液・尿・便検体を用いて解析する。そのうち国立長寿医療研究センターの患者約 100 名から便検体を収集、腸内フローラ解析に供する。

2. 付随研究

付随研究 1（自治医科大学：脳小血管病と心臓リハビリテーションの関連）

自治医科大学附属病院通院中の心不全患者 50 名を対象に、基本検査、身体機能評価、認知機能評価を行う。検査後に個別の運動プログラムを作成し、患者に指導する。6 か月後に身体機能・認知機能を評価して、有効性を検証する。

付随研究 2（東京女子医科大学：脳小血管病と歩行・運動機能の関連）

東京女子医科大学で施行している前向き登録研究から、運動・歩行機能評価（MDS UPDRS Part IIIおよびUp and Go）を施行した症例データを解析し、脳小血管病と歩行・運動機能の関連を評価した。今年度は、嚥下機能にも着目して解析する。

付随研究 3（杏林大学医学部高齢医学：脳小血管病と終末糖化産物の関連）

杏林大学もの忘れセンター患者を対象に、大脳白質病変の程度と身体機能および予後との関連について後ろ向き解析を行う。さらに前向きコホート研究として認知機能および生活機能の経時変化も評価する。また、認知症予防を目的とした終末糖化産物（AGEs）の有効性が指摘されている。AGEs を測定して体内糖化度の上昇と大脳白質病変進行、生活機能低下と相関するかどうか検討する。今年度はあわせて白血球分画についても調査した。

付随研究 4（三重大学：脳小血管病スコアと軽度パーキンソン徴候の関連）

三重大学もの忘れ外来の軽度認知障害患者 100 名を対象に、受診時、半年後、一年後の頭部 MRI を撮像して、総合 SVD スコア、CAA スコア、修正 CAA スコア、白質病変容積を算出する。認知機能（MMSE, FAB, MoCA-J など）、軽度のパーキンソン徴候（UPDRS, Timed up & go test）を経時的に検査する。4つの画像指標と認知機能の相関を調べ、認知機能障害を予測するエビデンスを確立する。

（倫理面への配慮）

研究実施施設の倫理委員会で承認されている。研究対象者から文書による同意を得る。研究に関する個人情報是对応表を用いた匿名化し、個人を特定しえない状態で取り扱う。倫理委員会の承認に必要な追加・変更等が新たに発生した時は、その都度、研究開始前に変更部分に関して承認を得る。

C. 研究結果

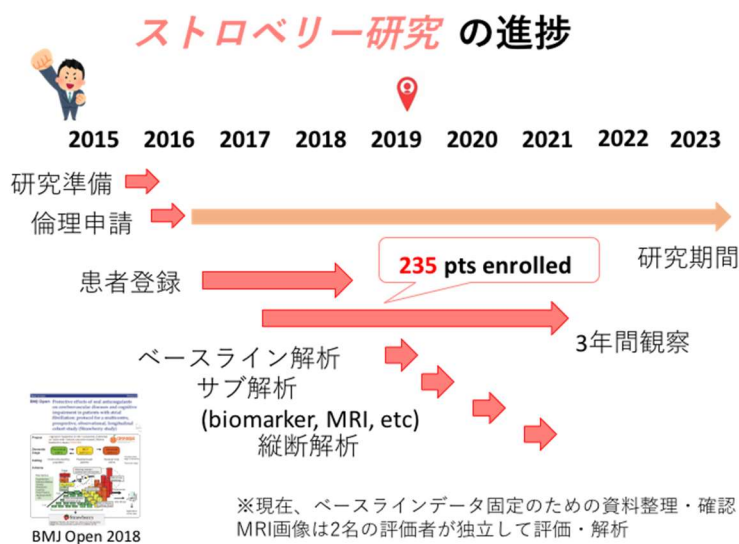
【脳小血管病についての主研究】

【心房細動と脳小血管病】

班会議の共同研究である多施設共同研究（Strawberry 研究）では、2019 年 3 月で患者登録を終了し、235 名を登録した。2019 年度はベースラインデータのクリーニング、各施設へのクエリー対応とデータ固定を目標にした。研究の進捗は以下の通りである。

- ① Strawberry 登録患者の基本属性は、平均年齢 74.5±6.5 歳、男性 66%、合併症の保有率については、高血圧 79%、脂質異常症 49%、糖尿病 30%であり、合併症の併存率が高かった。認知機能については、MMSE 21[21-27]、MoCA 19[19-24]、CDR-Sum of Boxes 3[1-3.5]、CDR グローバルスコア 0.5 判定が 94%と軽度認知障害を伴う比率が高かった（中央値[四分位点]の表示）。

- ② 対象患者のMRI画像を収集し、独立した画像評価者2人が脳小血管病について解析した。解析所見が2人で異なる場合、3人目の評価判定を最終決定とした。脳小血管病の構成として、ラクナ梗塞（有：34%）、脳微小出血（有：25%）、大脳白質病変（PVH有：89%、DWMH有：90%）、血管周囲腔の拡大（有：99%）、脳表ヘモジデリン沈着（有：12%）であり、脳小血管病スコア（total cerebral small vessel disease score）は中央値2点（四分位点1-3点）であった。心房細動や高血圧などを伴う軽度認知障害の患者が主体のため、脳小血管病の併存も高度であった。
- ③ 以上から、軽度認知障害と高血圧などの合併症を伴う高齢の心房細動患者が解析対象であった。ベースラインデータの横断解析は、2020年度に論文発表する計画である。概要については、2019年に日本臨床薬理学会学術集会でシンポジウム発表し、Medical Tribune（医学系インターネットニュース）でも報道された（下図）。



Medical Tribune

[トップ](#)
[医療ニュース](#)
[連載・特集](#)
[学会レポート](#)
[学会カレンダー](#)
[開業支援](#)
[ライフスタイル](#)

[【年末年始休業のお知らせ】期間中のお問い合わせについて](#)

DOACによる認知症予防効果の検証開始

心房細動の多施設共同研究Strawberryが進行中

© 2019年12月13日 18:10

[記事をクリップする](#) [コメント](#)

6名の先生が役に立ったと考えています。 [この記事は参考になった](#)

心房細動（AF）治療では、心原性脳塞栓症の予防目的でワルファリンや直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）を用いた抗凝固療法が行われる。しかし、AFに合併した認知症に抗凝固薬が及ぼす影響は十分に検討されていない。そこで国立長寿医療研究センターの忘れセンターでは、認知症に関する多施設共同研究オレンジレジストリの枠組みを応用し、AF患者への抗凝固薬投与と認知機能の関係を調べるStrawberry Studyを実施している。同センター副センター長の佐治直樹氏は第40回日本臨床薬理学会（12月4～6日）で、同研究の概要と今後の展望について発表した。（関連記事：[「心房細動では認知症予防もお忘れなく」](#)）



佐治 直樹氏

【腸内細菌と脳小血管病】

腸内細菌についての臨床研究は Gimlet 研究 (Gerontological investigation of microbiome: a longitudinal estimation study: Gimlet study) と呼称し、ベースラインデータとして国立長寿医療研究センターの外来患者 128 名を研究登録し、経過観察している。腸内細菌については、T-RFLP 法と次世代シーケンサ法を用いた詳細な解析も計画している。学術活動では、国内の研究会や海外でのシンポジウム等 (the Microbiome Movement - Drug Development & Nutrition Summit) の発表依頼があり、国際学会から招聘講演の依頼もあった (Asian Congress of Nutrition 2019: 2019 年 8 月)。国内では、第 10 回日本脳血管・認知症学会 (2019 年 8 月) における YIA 審査講演で腸内細菌研究のサブ解析を報告し、優秀賞を受賞した (下図)。また、2019 年 12 月に軽度認知障害と腸内細菌についての論文が採択された。腸内細菌の研究が hot topic であることを実感している。

ギムレット研究の進捗



2019年度の研究活動

8月：第10回日本脳血管・認知症学会、Asian Congress of Nutrition 2019
9月：the Microbiome Movement - Drug Development & Nutrition Summit、など
10月：第9回日本認知症予防学会学術集会 シンポジウム盛況
12月：サブ解析の論文受理 (Scientific Reports)、多施設と協同して研究を進展

結果

腸内細菌で2区分した患者特性：臨床背景

| | Enterotype I (n=38) | Non-Enterotype I (n=49) | P |
|----------------|------------------------|----------------------------|-------|
| Age | 76, 68-81 | 75, 68-80 | 0.375 |
| Sex (f), n (%) | 21 (55.3) | 22 (44.9) | 0.391 |
| MMSE | 26, 23-28 | 27, 25-30 | 0.047 |
| CDR-SB | 1.5, 1-3 | 0.5, 0.5-1.8 | 0.002 |
| SLI, n (%) | 1 (2.6) | 3 (6.1) | 0.629 |
| WMH, n (%) | 14 (36.8) | 9 (18.4) | 0.085 |
| CMBs, n (%) | 7 (18.4) | 5 (10.2) | 0.352 |
| VSRAD score | 1.07, 0.59-1.94 | 0.80, 0.54-1.13 | 0.050 |

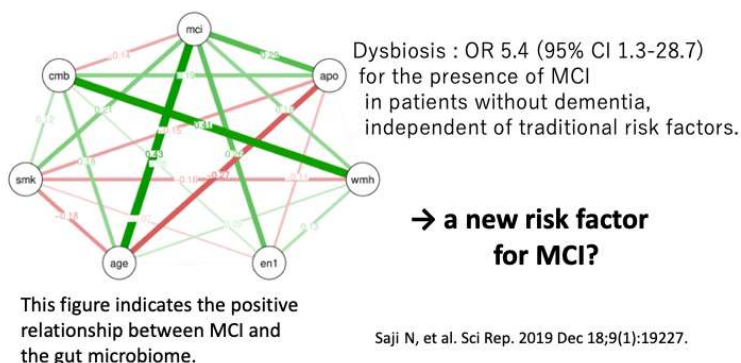
バクテロイデス優位群は、年齢/性別/危険因子に差はないが、認知機能低下があり、大脳白質病変(+)で、VSRADも高値。

【軽度認知障害についてのサブ解析】

2016年から2017年に当院のもの忘れ外来を受診した患者に、認知機能検査や頭部MRIなどを実施し、採便検体を冷凍保存した。T-RFLP法を用いて腸内フローラを解析した。T-RFLP法は、糞便から細菌由来の混合DNAを抽出し細菌叢を網羅的に解析する手法である。認知症でない患者を解析対象として、腸内フローラの組成と軽度認知障害との関連を多変量ロジスティック解析で分析し、バクテロイデス優位（腸内細菌の30%以上）の有無に注目した。同意取得した181例のうち、適格と判断された認知症でない患者82例を解析した（女性52.4%、平均年齢74歳、MMSE中央値27点、軽度認知障害61例）。軽度認知障害群では、バクテロイデス優位群が多かった（55.7% vs. 19.1%, $P=0.009$ ）。また、バクテロイデス有意群は、大脳白質病変が有意に多く（34.4% vs. 4.8%, $P=0.009$ ）、VSRADスコアも有意に高値であった（中央値0.96 vs. 0.52, $P=0.01$ ）。多変量解析によって既知の危険因子を調整しても、バクテロイデス優位群は軽度認知障害の有意な独立した関連因子であった（オッズ比 5.36, 95%信頼区間1.30-28.7, $P=0.019$ ）。腸内フローラの変化は軽度認知障害と強く関連していた（下図）。

Dysbiosis of the gut microbiome in patients without dementia is independently associated with MCI

Sub-analysis of the Gimlet study



【今後の展望】

心房細動についての臨床研究（Strawberry 研究）のデータを脳小血管病や腸内細菌の視点から精査・解析予定である。これらは 2020 年度にも継続実施を計画している。

1. 得られた MRI 画像を用い、大脳白質病変の解析ソフトを 2 つ用いて独立して画像所見を定量し、その相関を調査する（FUSION[三重大大学の開発]と SNIPER[欧州の開発]）。
2. Strawberry 登録患者から収集した糞便検体や口腔内検体を活用して、腸内細菌や口腔内細菌を横断解析、縦断解析する。T-RFLP、次世代シーケンサ、腸内細菌の代謝産物を解析する予定であり、糞便検体は 76 例から収集できた。

【脳小血管病についての付随研究】

いくつかの付随研究も参加施設で立案・実施しており、以下に列挙する。

付随研究 1 として、心不全患者におけるフレイルとバイオマーカーとの関連を計画した（自治医科大学）。本研究では心不全の身体的フレイルをフレイル評価基準、体組成計、最大酸素摂取量とマルチセンサー24 時間血圧計で得られる活動量、精神認知的フレイルを MOCA-J 問診票および頭部 MRI で評価する。倫理申請および計測機器の配備を進めてきた。

付随研究 2 として、脳小血管病と嚥下障害との関連の解明を計画した（東京女子医科大学）。心血管リスクを有する 40 歳以上の連続症例を対象とした前向き研究に登録された 418 例のうち嚥下機能を評価した 352 例を検討した。嚥下機能低下は、高齢、MMSE 総点低値、MoCA-J 総点低値、糖尿病、脳卒中の既往と関連していた。

付随研究 3 では、終末糖化産物（AGEs）を測定し、体内糖化度の上昇と大脳白質病変、生活機能低下が関連するかどうか検討する（杏林大学）。終末糖化産物（AGEs）測定は入院患者および外来患者を対象に行っており、これまでに 60 名程度のデータを収集したが、背景疾患により大きく異なることが確認されている。今年度は白血球分画についても調査した。

付随研究 4 では、脳小血管病と評価スコアを解析する（三重大学）。脳小血管病は、主に、高血圧性脳小血管病と脳アミロイド血管症に分類される。前者の指標として総合 SVD スコア、後者の指標として CAA スコアがある。軽度認知障害の患者を対象として上記 4 つの指標と認知機能障害や運動機能障害の関連を調べ、脳微小血管病変の有無が認知機能障害の発症を予測できる可能性を検討した。総合 SVD スコアは TMT-B と有意な相関を認めた。また、CAA スコアはそのままでは相関を認めなかったが、CAA スコアに皮質微小梗塞を加えた修正 CAA スコアは語想起と有意な相関を認めた。

D. 考察と結論

脳小血管病についての臨床研究は幅広く行われており、様々な知見が報告されてきた。この研究課題（19-24）については、主研究として国立長寿医療研究センターで主任研究者（佐治）が実施している心房細動の研究（Strawberry 研究）と腸内細菌の研究（Gimlet 研究）を基盤にした解析計画があり、なかでも腸内細菌と認知機能の研究については、新規性が高い。脳小血管病は MRI 画像で頻出する重要な認知機能障害の指標であるが、心房細動ともよく関連することがわかりつつある。腸内細菌についても脳血管障害や認知機能との関連が報告されており、脳血管障害や認知機能についての臨床研究として貴重なデータが得られると思われる。2020 年度では、腸内細菌の代謝産物と認知機能についての論文

が英国雑誌 Scientific Reports に採択され 2020 年 5 月に公開予定である。また、2020 年度から科研費（基盤研究 C）にも採択され、研究の進展が期待できる。

その他、研究分担施設で実施いただいている付随研究については、主研究の実施においても参考になる知見が多く、フレイル（自治医科大学）や歩行・運動機能や嚥下機能（東京女子医科大学）、認知症予防を目的とした終末糖化産物（杏林大学）、パーキンソン徴候（三重大学）など、新規視点からの脳小血管病の評価がなされている。研究分担施設は strawberry 研究にも参画いただいております、MRI 画像や血液バイオマーカーなどのサブ解析を含め、データ解析を共同で実施していく予定である。付随研究の成果や考察については、分担研究報告を参照されたい。

E. 健康危険情報

観察研究のため、該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Sci Rep. 2019 Dec 18;9(1):19227.
- 2) Saji N, Hisada T, Tsuduki T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Proportional changes in the gut microbiome: a risk factor for cardiovascular disease and dementia? Hypertens Res. 2019 Jul;42(7):1090-1091.
- 3) 佐治直樹. 高齢者における認知機能低下. 特集／記憶障害のリハビリテーション診療-私のアプローチ-. MB Med Reha No.246:27-31, 2020.
- 4) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. 72 (3): 241-250, 2020.
- 5) 佐治直樹. 腸内細菌と認知機能. イルシー (ILSI JAPAN機関誌). 141: 3-11, 2020.
- 6) 佐治直樹. 第1章栄養療法の基本 3腸管の役割. 脳卒中の栄養療法. p38-44. 2020. 分担執筆. 羊土社. 2020/02/21.
- 7) 佐治直樹. 耳鼻咽喉科としての認知症への対応 認知症医療における耳鼻咽喉科診療の意義と展望. 日本耳鼻咽喉科学会会報122: 1214—1220, 2019.
- 8) 佐治直樹. 診断・特集：動脈ステイフネスと認知症. 最新医学. 大阪. 74巻6

号. p58-65. 最新医学社. 2019/6/10.

- 9) 佐治直樹. 第3章1.脳血管障害とCAVI . CAVIから眺める血管機能学. p60-63. 特非営利活動法人日本血管健康増進協会. 2019. 5. 20.
- 10) 佐治直樹. 高齢者における抗血栓・抗凝固療法. 5. 心房細動と認知症. -抗凝固薬使い方と展望- Geriatric Medicine. 57(2): 129-133, 2019.

2. 学会発表

- 1) 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 2019年12月4日. 東京. シンポジウム6 抗血栓薬と出血性有害事象. 抗凝固薬から展望する認知症予防: 心房細動と認知症. 佐治直樹.
- 2) 高齢者医療を考える. 2019年11月14日. 名古屋. 心房細動と脳卒中・認知症: 認知症予防への古くて新しいアプローチ. 佐治直樹.
- 3) 第38回日本認知症学会学術集会. 2019年11月8日. 東京. シンポジウム18 アルツハイマー病における血管性危険因子. アルツハイマー病と心房細動. 佐治直樹.
- 4) 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2019年11月7日. 大阪. 教育セミナー2. 難聴と認知症に関する臨床研究の最近の話題. 佐治直樹.
- 5) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月20日. 名古屋. シンポジウム. 腸内フローラと認知症: 認知症予防にむけて. 佐治直樹.
- 6) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月19日. 名古屋. シンポジウム. 心房細動と認知症: 認知症予防への古くて新しいアプローチ. 佐治直樹.
- 7) 第9回日本認知症予防学会学術集会. 2019年10月19日. 名古屋. シンポジウム. 難聴と認知症に関する臨床研究について最近の話題と今後の展望. 佐治直樹.
- 8) 第6回沖縄脳卒中診断・治療研究会. 2019年9月13日. 那覇. 認知症臨床研究の最近の話題: 心房細動と腸内細菌. 佐治直樹.
- 9) Saji N, et al. Relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. Symposium: Nutrition and Cognition, Asian Congress of Nutrition 2019. August 7, 2019, Bali.
- 10) 第10回日本脳血管・認知症学会. YIA 審査講演. 2019年8月3日. 東京. YIA-1 腸内細菌は脳小血管病と関連し、軽度認知障害の独立した関連因子である. 佐治直樹.
- 11) 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2019年7月12日. 京都. シンポジウム1 脳循環障害は認知症の原因か そのメカニズム update. 動脈ステイップネスと認知症. 佐治直樹.

- 12) 第 28 回日本脳ドック学会総会. 2019 年 6 月 22 日. 松江. シンポジウム 6 高次脳機能障害と脳ドック. 脳ドックから見えてくるフレイル. 佐治直樹.
- 13) 第 4 回 Cerebral Circulation Conference. 2019 年 6 月 14 日. 福岡. 認知症臨床研究の最近の話題: 心房細動と腸内細菌. 佐治直樹.
- 14) 第 14 回 Japan Heart Colloquium. 2019 年 6 月 1 日. 新神戸. 脳小血管病からみえてくる認知症. 佐治直樹.
- 15) Catheter Ablation Course for AF (CACAF). 市民公開講座. 2019 年 5 月 16 日. 高槻. 今、話題になっている! 心房細動と認知症. 佐治直樹.
- 16) 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2019 年 5 月 10 日. 大阪. シンポジウム 5 耳鼻咽喉科としての認知症への対応. 認知症医療と研究に関する最近の話題: オレンジレジストリ研究と感覚機能. 佐治直樹.
- 17) 難聴と補聴器に関する国際ワークショップ 2019. 2019 年 4 月 21 日. 東京. 高齢者の聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価: 難聴補正による認知症予防を目指した研究. 佐治直樹.

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