

長寿医療研究開発費 2020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)に引き続き、多施設で連携して脳小血管病に関する研究を分担して実施した。大脳白質病変の解析ソフトを三重大学が開発し、自治医科大学や国立長寿医療研究センターで利用している。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。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と神経心理検査との関連も調査し、脳小血管病と高齢者の認知機能に関する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 教授

北川 一夫 東京女子医科大学 教授

神崎 恒一 杏林大学 教授

富本 秀和 三重大学 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

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。

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。腸内細菌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大脳白質病変解析ソフトなどを用いた画像解析、③腸内細菌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細菌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細菌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細菌を解析して、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、腸内細菌解析に活用する。

2. 付随研究

付随研究 1（自治医科大学：脳小血管病と心不全・フレイルの関連）

自治医科大学附属病院通院中の心不全患者を対象に、血圧日内変動異常と深部白質病変、認知機能の関連を明らかにする。非監視型運動療法による介入の変化を明らかにする。

付随研究 2（東京女子医科大学：脳小血管病と神経心理検査）

東京女子医科大学で施行している前向き登録研究の症例データを解析し、脳 MRI で脳小血管病を有し、MoCAJ スコアが低下した患者を対象とし、実行機能、記憶、注意に関する各種の神経心理検査を実施し、脳小血管病との関連を検討する。

付随研究 3（杏林大学医学部高齢医学：脳小血管病とバイオマーカー）

杏林大学もの忘れセンター患者を対象に、脳小血管病と高齢者の栄養状態との関連について検討した。栄養の指標として CONUT スコアを算出し、脳小血管病との関連について統計学的検討を行う。

付随研究 4（三重大大学：脳小血管病スコアと軽度パーキンソン徴候の関連）

三重大大学もの忘れ外来を受診した軽度認知症患者を対象として、受診時、半年後、一年後

の頭部 MRI を撮像し、高血圧性脳小血管病（Hypertensive arteriopathy; HA-SVD）スコア、脳アミロイド血管症（Cerebral amyloid angiopathy; CAA-SVD）スコアを算出し、認知機能、血管性 parkinsonism との関連を解析する。

（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、個人を特定でき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

（１）全体計画

2019年度：主研究（多施設共同研究）の解析を継続しつつ付随研究を開始する。

2020年度：横断調査、中間解析を実施して、結果の分析をすすめる。

2021年度：主研究と付随研究で見出された知見を考察し、研究をまとめる。

簡略図	2019年度	2020年度	2021年度
・研究班の編成・研究配分	----->		
・班員による分担研究	----->	----->	----->
・結果の分析、考察		----->	----->
・成果発表		◆	◆
・研究のまとめ			◆

（２）年度別計画

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新規リスク因子の解明）

2019年度：Strawberry研究の患者を対象に採便検体を保存、腸内細菌の解析を実施する。脳MRI画像を匿名化して収集し、研究事務局の画像読影担当医が独立して画像解析する。研究のベースラインデータを固定して、横断解析を開始する。

2020年度：腸内細菌や難聴についての横断調査を実施して、認知機能との関連等を分析する。

2021年度：主研究と付随研究で見出された知見を考察し、研究をまとめる。

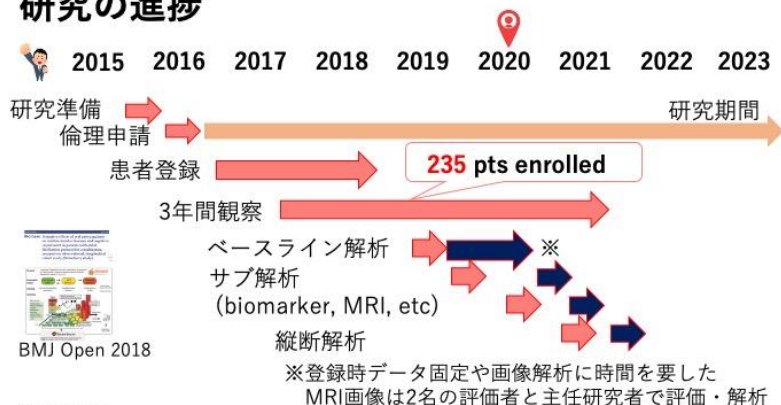
主研究では、心房細動、腸内細菌、難聴、という認知症危険因子を扱う（次項に述べる）。

付随研究については、各分担研究者の報告書を参照されたい。

【心房細動】（おおむね順調に推移している）

心房細動についての研究では、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細菌・口腔内細菌を解析して、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：図1）。

研究の進捗



学術活動

- ・第45回日本脳卒中学会学術集会(2020/8/23) 脳卒中学会・老年医学会合同企画
脳卒中関連のガイドラインは高齢者に対応しているか。
「高齢心房細動患者における抗凝固薬の服用状況：多施設共同観察研究から」
- ・第61回日本神経学会学術大会(2020/9/2) シンポジウム46
small vessel disease -up to date-
「Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness」

（図1：Strawberry 研究の進捗）

プレリミナリーな解析結果では、脳小血管病スコアが高値であれば、PWV（脈波）も高値であり、認知機能が低下する傾向にあった（表1）。

Characteristics of the patients Strawberry

n=226	SVDs 0-1 (n=68)	SVDs 2-4 (n=158)	P
Low ABI	1.10, 1.01-1.16	1.08, 1.01-1.15	0.327
High PWV, m/s	16.9, 14.8-20.6	19.3, 16.8-22.0	<0.001
MMSE, point	29, 27-30	28, 26-29	0.045
MoCA, point	23, 21-26	22, 20-25	0.001
CDR 0.5, n (%)	36 (53%)	89 (56%)	0.664

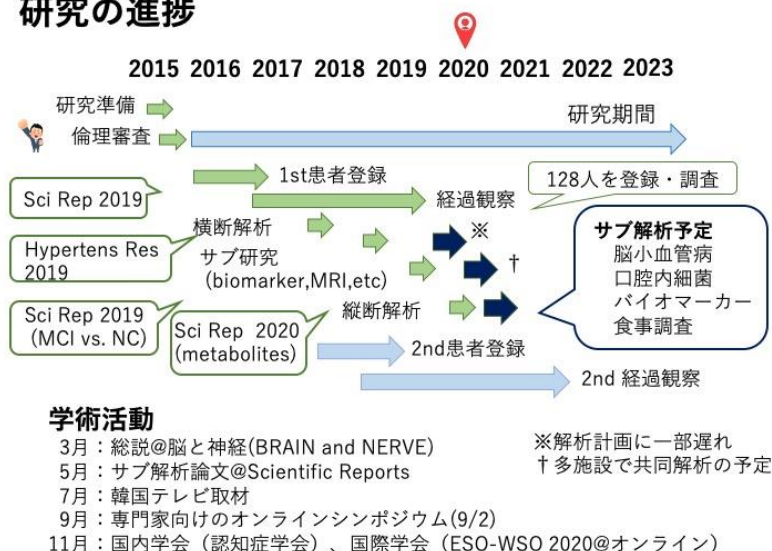
High SVD score is associated with high PWV and cognitive dysfunction. The detailed data will be published in the future.

（表1：Strawberry 研究の患者背景）

【腸内細菌】（おおむね順調に推移している）

腸内細菌の研究については、国立長寿医療研究センターの外来患者合計約 230 名から採便・口腔内検体等を収集・保存した。これは Gimlet 研究（図 2）として展開しており、科研費（基盤研究 C）や民間財団からの研究助成も頂戴して実施している。2020 年度から科研費のサブ研究として、神戸大学や名古屋市立大学での分担解析も開始している。

研究の進捗



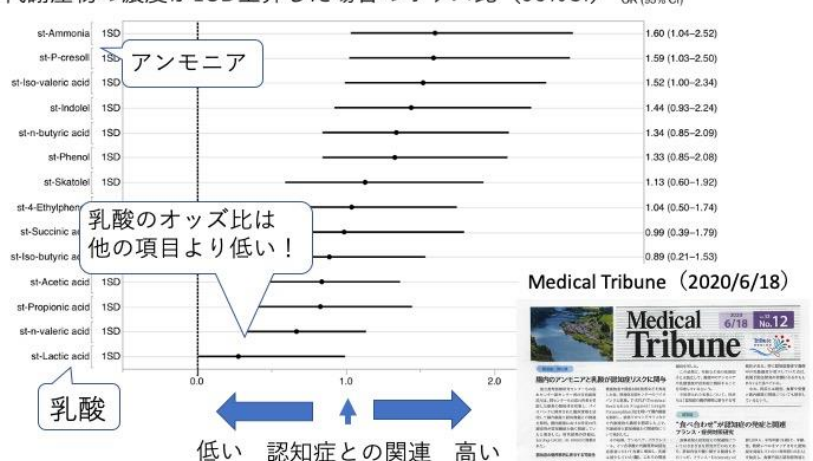
（図 2：Gimlet 研究の進捗）

2019 年度に解析した腸内細菌の代謝産物の知見をまとめ、2020 年度に論文出版した（図 3）。今後も新規血液バイオマーカーの解析など、サブ解析を予定している。

研究の成果

サブ解析：腸内細菌の代謝産物と認知症

代謝産物の濃度が1SD上昇した場合のオッズ比（95%CI）



Saji N, et al. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088.

（図 3：Gimlet 研究の成果）

【難聴】(新型コロナウイルスの影響により新規の症例登録に支障があった)

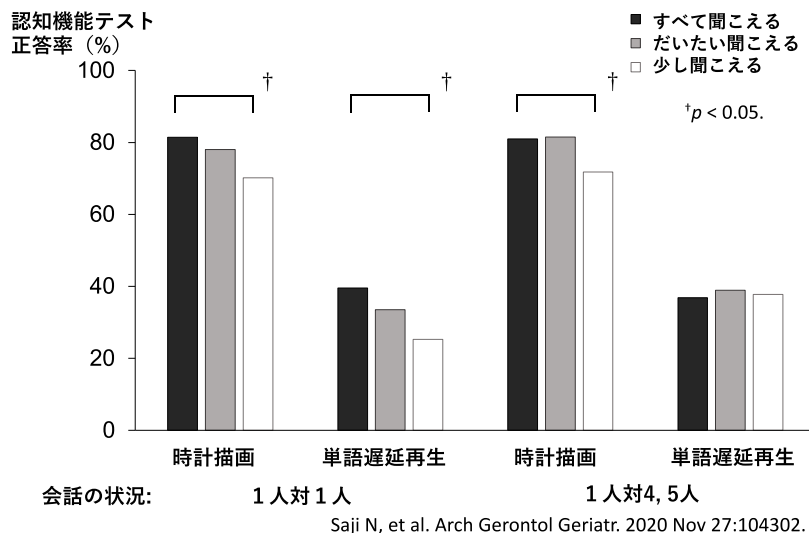
難聴と脳小血管病の関連については、国立長寿医療研究センターで現在実施している観察研究のデータを解析予定である (Escargot 研究：図 4)。AMED の課題研究 (2018-19) として実施された観察研究を継続している。症例登録終了後、ベースラインデータの固定、横断解析を予定している。また、地域在住高齢者における難聴と認知機能について解析し、原著論文 1 編と短報 1 編として 2020 年 11 月に解析成果を公表した (図 5)。

研究の進捗



(図 4: Escargot 研究の概要)

難聴の程度と認知機能テスト正答率は関連あり



(図 5: 地域在住高齢者における難聴と認知機能の関連)

D. 考察と結論

心房細動と認知症の研究については、心房細動による脈波伝播速度の上昇や不均一と認知機能や脳 MRI 画像所見との関連を評価した。脳小血管病スコアが高値であれば脈波伝播速度も高値であり、認知機能が低下する傾向にあった。心房細動と認知機能の関連機序の検討にあたり、我々の仮説を支持する結果であった。また、心房細動による脈波伝播速度の不均一が脳に影響すると考えており、今回の解析結果も仮説と矛盾しなかった。今後は分担研究者の施設にも御参画いただき、共同解析を予定している。登録時データのクリーニングは終了、解析結果もまとまりつつあるため、2021 年度に結果を公表する予定である。心房細動と認知症についてのエビデンスはあまり多くなく、大脳白質病変解析ソフトを用いた解析もサブ研究として予定する。

腸内細菌については、科研費も活用して研究を継続し、論文も継続して公開してきた。腸内細菌の代謝産物が認知症の発症に関連している可能性があり、アンモニアや短鎖脂肪酸は認知症と正の関連にあり、乳酸は認知症と負の関連にあった。腸内細菌の代謝産物に乳酸が多いことは、認知症の予防に寄与するかもしれない。また、食事内容と腸内細菌、認知機能との関連も調査し、日本食スコアと認知機能に関連があることを見いだした。この結果については、2021 年度の国際学会・国内学会で公表予定であり、原著論文も投稿済みである。腸内細菌の解析という新しい視点から認知症予防が展望できる。今後は脳実質・認知機能に関連する血液バイオマーカーを測定し、腸内細菌との関連を解析する。

難聴研究については、地域在住高齢者の解析は終了、論文も公開された。現在は、外来通院患者を対象にした難聴、補聴器と認知機能に関する縦断調査を継続中であり、登録時データを 2021 年度に解析予定である。難聴と認知症については、補聴器の装用が認知症予防につながりうるという視点から、耳鼻科領域で多大な興味を持たれており、日本聴覚医学会雑誌にも研究の概要について論文を発表した。

日本聴覚医学会の学術雑誌に総説

Audiology Japan 64, 45~52, 2021

総 説

難聴と認知症に関する臨床研究： 補聴器を用いた認知症予防への展望

佐治直樹

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター もの忘れセンター

要旨：本邦は高齢化社会を迎え、認知症対策が喫緊の課題である。軽度認知障害など認知症になる前段階で、より早期での生活改善なども認知症予防の視点から提唱されている。改善可能な認知症の危険因子のうち、難聴は最も重要である。しかし、補聴器の導入による認知症の予防効果は未解明な部分も多い。筆者らも、耳鼻咽喉科ともの忘れ外来との協業で臨床研究を実施している。また、プレリミナリー研究を実施し、難聴は認知症に伴う



→オレンジレジストリ研究
についても言及

佐治直樹. AUDIOLOGY JAPAN Vol.64-1.

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 association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: a cross-sectional analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Mar;30(3):105568. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105568.
- 2) Saji N, Suzuki H, Katayama N, Makizako H, Uchida Y, Nakashima T. Sensory impairment: A preventable risk factor in older adults. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104300. doi: 10.1016/j.archger.2020.104300.
- 3) Saji N, Makizako H, Suzuki H, Nakai Y, Tabira T, Obuchi S, Kawai H, Murotani K, Katayama N, Toba K, Uchida Y, Nakashima T. Hearing impairment is associated with cognitive function in community-dwelling older adults: A cross-sectional study. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104302. doi: 10.1016/j.archger.2020.104302.
- 4) Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088. doi: 10.1038/s41598-020-65196-6.
- 5) 佐治直樹. 難聴と認知症に関する臨床研究の最近の話題. Audiology Japan 64, 45-52, 2021.
- 6) 佐治直樹. 軽度認知障害と認知症の人のためのリハビリテーションマニュアル.
- 7) 佐治直樹. 脳卒中の特徴と運動・活動に関する注意, 高齢者のための在宅活動ガイド HEP02020.
- 8) 佐治直樹. 認知症と腸内細菌. 老年内科. 2(4):464-472, 2020.

2. 学会発表

- 1) 佐治直樹. シンポジウム21. 認知機能障害と脳卒中. 高齢心房細動患者における認知機能と脈波伝播速度. 第46回日本脳卒中学会学術集会. 2021/3/13. 福岡.
- 2) 佐治直樹. シンポジウム3. 腸内細菌からの疾患予防をめざして. 腸内細菌から認知症予防を展望する. 第21回動脈硬化教育フォーラム. 2021/2/14. 神戸(WEB).
- 3) 佐治直樹. シンポジウム「高齢者のための健診と保健指導」. 聴力低下と認知症に関する臨床研究の最近の話題: 高齢者健診への展望. 第61回日本人間ドック学会学術大会. 2020/11/27. 横浜.
- 4) 佐治直樹. 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である. 第39回日本認知症学会学術集会. 2020/11/26. 名古屋.

- 5) 佐治直樹. 今、期待される脳腸相関の最新研究. ビフィズス菌MCC1274の認知機能改善効果とその可能性. 森永乳業株式会社 オンラインセミナー. 2020/11/24.
- 6) Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, Sakurai T. Relationship between cognitive function and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. The ESO-WSO CONFERENCE 2020. 7-9 Nov 2020. Virtual Conference.
- 7) Saji N. Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function on Cerebral Small Vessel Disease. The 21st International Vascular Biology Meeting. 9-12 Sep 2020. Seoul. (Online conference.)
- 8) 佐治直樹. 腸内細菌と認知症：新しい視点での認知症予防に向けて. 第46回健康食品セミナー. 特定非営利活動法人 健康食品フォーラム. 2020/9/2. 東京. (WEB)
- 9) Saji N. シンポジウム 57: small vessel disease -up to date-. Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness. 第61回日本神経学会学術大会. 2020/9/2. 岡山.
- 10) 佐治直樹. 脳卒中関連のガイドラインは高齢者に対応しているか. 高齢心房細動患者における抗凝固薬の服用状況：多施設共同観察研究から. 日本老年医学会合同企画. 第45回日本脳卒中学会学術集会. 2020/8/23. 横浜. (WEB)

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