

認知症およびフレイルに対する次世代テイラーメイド全人医療の開発
(19-3)

主任研究者 里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

研究要旨

本研究では社会医学、臨床および基礎が三位一体となって高齢者で問題となる「認知症とフレイル」に対するテイラーメイド全人医療の開発を目指す。

① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

マルチドメインの介入は認知症リスク群の認知機能に保護的であることが知られているが運動の継続性を向上させるメソッドはまだない。本研究では、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」というオリジナルのメソッドのエビデンスを構築する。

② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証
認知症患者を家族が介護する場合、その家族が介護負担により、うつ傾向になるなどストレスを抱える。本研究では独自に開発した「コグニマップ」により、家族の介護負担度が軽減するか、検証を行う。

③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711/Aβ42 および Aβ40/Aβ42 は脳内 Aβ を反映する (文献1) が、これらと併せて認知症を予見できる血液バイオマーカーを探索する。危険因子による認知症発症機構の解明を行い、「認知症=Aβ x Factor X」となる血液バイオマーカーの候補 Factor X を得る。さらに縦断的な研究を行う。将来的には根本的治療薬やマルチドメイン介入や「マイエブリサイズ」の介入前後で血液バイオマーカーの変化を見て、効果を判断できるようにしたい。本研究はAMED血中エクソソーム研究と連動させる。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて寿命の短縮とフレイル様のフェノタイプを観察したので、さらに確認をし、分子メカニズムを明らかにしていく。

④ 「認知症×フレイル ウォーク！」におけるアンケート・データ解析

2018年9月に行ったイベント「認知症×フレイル ウォーク！」におけるアンケートのデータ解析を行う。認知症やフレイルの理解、運動や知的活動の頻度を年齢別に集計する。本活動は毎年継続し、縦断的なデータ解析を行う。

⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性 (ス

トレス軽減)の検証

主観的もの忘れの高齢者では例えば、「本日の予定」などの展望記憶に自信がなくなり、ストレスを感じているのではないかと思われる。「コグニマップ」を用いて、日々の予定を書き込み、行動を行ったらしるしをつけることにより、展望記憶の補助と日常生活の充実度の向上となるかを検証する。

1. Nakamura A, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 8;554(7691):249-254, 2018.

主任研究者

主任研究者 里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

分担研究者

篠原 充 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部標的治療薬開発室 (室長)
斎藤 民 国立長寿医療研究センター 老年社会科学研究部 (部長)
櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (センター長)
安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科 (医長)
磯部 正治 国立大学法人 富山大学 生命工学科 遺伝情報工学研究室 (教授)
黒澤 信幸 国立大学法人 富山大学 生命工学科 遺伝情報工学研究室 (教授)

A. 研究目的

認知症およびフレイルは超高齢化社会における最重要課題であり、これらの解決を本研究の目的とする。しかし、問題の解決には高齢者およびその家族に対する全人的な医療が必要である。そこで本研究ではこれまで我々が行ってきた基礎的な研究に加え、社会医学および臨床が三位一体となって「認知症およびフレイルに対するテイラーメイドの全人医療」の開発を行うところが特色である。特に、我々が解析を行ってきた糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける「認知症とフレイル」の関係の検証とそのメカニズム解明、および独自に開発した「マイエブリサイズ」による運動の生活習慣化、同じように独自開発の「コグニマップ」による主観的もの忘れ患者の生活の質の改善と同法による介護者における介護負担度の軽減の検証を行うところが独創的である。

●「マイエブリサイズ」について

認知症やフレイル予防に対する運動の重要性は様々な臨床研究により示唆されているがそれぞれが運動を日々継続することは困難である。我々は運動と日常生活をリンクさせる「マイエブリサイズ」という方法を独自に開発した(里、綿田、朝日新聞デジタル「糖尿病予防は認知症予防」)。本研究では「マイエブリサイズ」が運動継続性の向上に有効かを検証する。その前に運動継続性を評価する質問票(文献2)を、評価尺度作成の識者の指導のもとで和訳した日本語の質問票を作成し、さらにその和訳した質問票を英訳(back translation)したものをを用いて、オリジナルの質問票作成者の了解を得る。

●「認知症とフレイルの分子機構の解明とバイオマーカー検索」について

高齢者で問題となる認知症とフレイルの関係を明らかにすることは重要である。我々は従来より糖尿病とアルツハイマー病の関係について研究してきたがその途上で糖尿病合併アルツハイマー病マウス（APPKI;ob/ob マウス）の寿命が短くなること、ob/ob マウスに比し APPKI;ob/ob マウスのほうが体重が軽くなること、また外見がフレイル様になることを見出した（文献 3, [Shinohara M.](#), [Sato N.](#), et al. FASEB J, Feb;34(2):2425-2435.2020.）。本研究では上記のモデルマウスなどを用いて認知症とフレイルの関係の分子機構を明らかにするところが独創的である。またその分子機構の解明から、創薬や血液バイオマーカーとなる分子標的を同定しようとするところが特色である。

●「コグニマップ」について

▶認知症患者さんを介護する家族は時に「うつ傾向」になったりと、ストレスを抱えていることが問題であり、これを解決することが必要である。本研究で我々が独自開発した「コグニマップ」（旧名「マインドマップ×青山二郎の日記」（里、綿田、朝日新聞デジタル「糖尿病予防は認知症予防」）を用いて、介護の仕事だけでなく、自分のやりたいこともこれに書き加えることによって自分の時間や心のスペースを確保し、ストレスを軽減するかを検討しようとするところが独創的である。

▶主観的もの忘れの患者さんは自分が忘れるのではないかと心配になり、ストレスとなる。上記と同じ「コグニマップ」を用いて主観的もの忘れの患者さんにおいてこのストレスを軽減できるか、検証しようとするところが独創的である。例えば、自分のその日一日の予定を書いて、それを行ったら、線を引く、というシンプルな方法で、ストレスを軽減しようとするところが特色である。

2. Prashanthi Vemuri, et al. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol.* 72(5):730-8, 2012.
3. [Shinohara M[#]](#), [Tashiro Y.](#), [Shinohara M.](#), [Hirokawa J.](#), [Suzuki K.](#), Onishi - Takeya M., Mukouzono M., Takeda S., Saito T., [Fukumori A.](#), Saido T. C., Morishita R., [Sato N.](#)*
Increased levels of A β 42 decrease the lifespan of ob/ob mice with dysregulation of microglia and astrocytes. *FASEB J.* Feb;34(2):2425-2435.2020

B. 研究方法

本研究では社会医学、臨床および基礎が三位一体となって高齢者で問題となる「認知症とフレイル」に対するテイラーメイド全人医療の開発を目指す。

① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

マルチドメインの介入は認知症リスク群の認知機能に保護的であることが知られているが運動の継続性を向上させるメソッドはまだない。本研究では運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」というオリジナルのメソッドのエビデンスを構築する。

② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証
認知症患者を家族が介護する場合、その家族が介護負担により、うつ傾向になったり、ストレスを抱える。本研究では独自に開発した「コグニマップ」により、家族の介護負担度が軽減するか、検証を行う。

③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711/A β 42 および A β 40/A β 42 は脳内 A β を反映する（文献1）が、これらと併せて認知症を予測できる血液バイオマーカーを探索する。危険因子による認知症発症機構の解明を行い「認知症=A β x Factor X」となる血液バイオマーカーの候補 Factor X を得る。

さらに縦断的な研究を行う。将来的には根本的治療薬やマルチドメイン介入や「マイエブリサイズ」の介入前後で血液バイオマーカーの変化を見て、効果を判断できるようにしたい。本研究は AMED 血中エクソソーム研究と連動させる。また糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて寿命の短縮とフレイル様のフェノタイプを観察したのでさらに確認をし、分子メカニズムを明らかにしていく。

④ 「認知症×フレイル ウォーク！」におけるアンケート・データ解析

2019年9月に行ったイベント「認知症×フレイル ウォーク！」におけるアンケートのデータ解析を行う。認知症やフレイルの理解、運動や知的活動の頻度を層別（性別・年齢）に集計し、2018年と比較して傾向を見る。本活動は毎年継続し、縦断的なデータ解析を行う。

⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性（ストレス軽減）の検証

主観的もの忘れの高齢者では例えば、「本日の予定」などの展望記憶に自信がなくなり、ストレスを感じているのではないかと思われる。「コグニマップ」を用いて、日々の予定を書き込み、行動を行ったら印をつけることにより、展望記憶の補助と日常生活の充実度の向上となるかを検証する。

（倫理面への配慮）

すべての基礎研究は事前に組み替え DNA および動物実験プロトコルなどが国立長寿医療研究センターで承認された後に開始する。組み換え DNA 実験に関しては平成16年2月に施行されたカルタヘナ法（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律）を遵守し、規定に則った実験プロトコルを作成し遵守して研究を行う。加えて本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

「動物の愛護および管理に関する法律」（昭和48年法律第105号）

「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年6月1日科発第0601001号厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）

また、臨床試験およびヒト血液を用いた研究に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年度文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守する。国立長

寿医療研究センターでの倫理委員会にそれぞれの研究についての申請を行う。

C. 研究結果

1. 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

- ・ 「身体活動に関する質問票」の改善を行った。Mayo クリニックの Geda 先生のオリジナル版は身体活動の（継続）時間に関する項目がないので、これを Geda 先生との相談のもと、日本語版では追加することになった。使いやすい日本語質問紙の作成に向けて、身体活動の強さを評価するメッツ表と英語質問紙の関連を調べ、その強度に合致した日本人に馴染みのある運動・活動を選定するなどの改訂を検討し、Geda 先生の承認を得ることができた。また、質問紙作成の過程で実績のある専門家の指導を受けている。
- ・ 「マイエブリサイズ」の商標登録を行った。

2. 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証

- ・ その日のすべきことやイベントに関する「コグニマップ」を認知症患者と家族の介護者が共有することによって、介護負担度が軽減されるのではないかという作業仮説を検証する臨床研究の立案を行っている。
- ・ 認知症介護指導者大府ネットワーク 2019 年度総会研修会で講演【暮らしの中でできること～マイエブリサイズとコグニマップ】を 5 月 16 日に行った。
- ・ 2019 年大府市ウエルネスフェスタにて講演【暮らしの中でできること～マイエブリサイズとコグニマップ】を 9 月 21 日に行った。

3. 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

- ・ 昨年度学術誌に報告した糖尿病合併アルツハイマー病モデルの寿命短縮に関する論文「Increased levels of A β 42 decrease the lifespan of ob/ob mice with dysregulation of microglia and astrocytes」で報告したマウスモデルは家族性変異 APP をヘテロで発現しており老人斑の形成には至っていなかった。老人斑の形成が起きる方がアルツハイマー病の病態評価には望ましいため、老人斑を形成するモデルにすべく APP をホモでノックインしたマウスと肥満糖尿病 ob/ob マウスを交配し、加齢化を進めた。死亡率の他、月 1 回のペースで体重変化を観察した。
- ・ 米国臨床データベースを用いて APOE 多型と糖尿病の寿命低下に与える影響を明らかにし、論文「Interaction between APOE genotype and diabetes in longevity」を Journal of Alzheimer's disease 誌に投稿した（報告書を作製している 2021 年 4 月時点で採択）。
- ・ 本研究分担者である富山大学の磯部教授、黒澤教授らが開発した APP669-711 の N 末端に対するモノクローナル特異抗体を使い、APP669-711(A β (-3)-40)のサンドイッチ ELISA を立ち上げた。さらに SIMOA を使い、超高感度化をした。血液中での容量依存的なシグナルは得られたが、脳脊髄液中ではシグナルが得られなかった。また血液中のシグナルも全 A β x-40 の量よりも多かった。このシグナルが本当に特異的なシグ

ナルか今後検証予定である。

- ・ A β に対する市販抗体を組み合わせて複数の A β 分子種それぞれを測定する超高感度 ELISA を立ち上げた。また市販の健常人プール血漿では十分なシグナルが得られることを確認した。今後、AD 患者の検体も用いて解析予定である。
- ・ 長寿研縦断疫学研究 NILS-LSA のデータを用いて、APOE 多型と糖尿病の認知機能や健康長寿に与える影響を解析するための倫理審査を終え、老年学、社会科学研究所センターの大塚礼先生、西田裕紀子先生との協力のもとデータ解析を開始した。

4. 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析

- ・ 「認知症やフレイルの関する知識は新聞などを読む頻度と相関する」ということに関して詳細に統計解析を行っている。論文化を行う予定である。
- ・ 2019 年は「認知症×フレイル ウオーク！」を 9 月 14 日に実施したが 2020 年は COVID-19 により実施出来なかった。

(備考)「認知症×フレイル ウオーク！」に関連したインターネット募金を行っている (2021 年 5 月 6 日現在 寄付 総額 391,261 円、人数 1,448 人)。

5. 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性 (ストレス軽減) の検証

- ・ 前段階として、一般の方を対象に従来の「チェックリスト形式」を対照群にして、「コグニマップ」が職場でのストレスなどの負担感を軽減できるか、検討を行う。

D. 考察と結論

① 運動の日常化を目指した、運動と日常生活動作をリンクさせる「マイエブリサイズ」の開発—認知症予防とフレイル予防の可能性

「マイエブリサイズ」は特別な道具を何も必要としないため、開発途上国を含め、世界における認知症およびフレイルの予防に役立てる可能性があると考えられる。「身体活動に関する質問票に関しては、オリジナル作成したメイヨークリニックの Geda 博士と WEB ミーティングを重ねて、オリジナル版にはない時間の概念を入れ込んだ。本質問票の質を高めることが出来たと考えられる。

② 認知症患者の家族の介護者に対する「コグニマップ」による介護負担度の軽減の検証

「コグニマップ」の feasibility を検証するため、精神科の安野先生の外来にて 3 名の認知症患者の家族の介護者に対して、「コグニマップ」について説明し、1~3 か月間の試行を実施し (診療の範囲内)、その前後で Zarit の介護負担度検査を行ったところ、介護負担の軽減傾向がみられたため、さらなる検証が期待される。また、「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との比較を導入することによって、より公正な試験プロトコルが作成できると考えられる。

③ 危険因子による認知症発症機構の解明と血液バイオマーカーの探索

APP669-711 に対する特異性の高いモノクローナル抗体が出来たので認知症の血液バ

イオマーカーの確立に一步前進したと考えられる。

米国臨床データベースを用いて APOE 多型と糖尿病の認知機能低下に与える影響を明らかにした論文「Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline: an analysis of NACC database」が Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 誌に採択されたので、当センターにおけるもの忘れ外来や NLS-LSA の縦断研究における APOE 多型と糖尿病の認知機能低下や寿命に対する影響の解析を進めるが重要である。

糖尿病合併アルツハイマー病モデルの寿命に関する論文「Increased levels of A β 42 decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes」が FASEB J に採択されたが、さらに同モデルの 6 か月齢と 18 か月齢の RNAseq を行い、若齢群に比べて高齢群の方が、APPKI *ob/ob* で変動発現する遺伝子が多く、加齢依存的な変化を示す所見が得られた。現在、ケンブリッジ大学のバイオインフォマティクスの専門家に解析を依頼しているので新たな Factor X の候補が判明する可能性がある。さらに一細胞解析などより先端的な解析が期待される。

④ 「認知症×フレイル ウオーク！」におけるアンケート・データ解析

本研究により、認知症やフレイルに関する知識は新聞などを読む頻度と相関することが明らかになったのでこれを論文化に向けてさらに進めて行くことが重要と考えられる。

⑤ 主観的もの忘れの高齢者に対する「コグニマップ」による展望記憶の補助の有効性（ストレス軽減）の検証

「コグニマップ」の有効性検証のために、チェックリスト形式との比較を導入することによって、より公正な試験プロトコルが作成できると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinohara M., Suzuki K., Bu G., Sato N.* Interaction between APOE genotype and diabetes in longevity. Journal of Alzheimer's disease, *in revision.*
2. Shinohara M., Hirokawa J., Shimodaira A., Tashiro Y., Suzuki K., Fukumori A., Matsubara T., Morishima M., Saito Y, Murayama S., Sato N.* Characterization of tau ELISAs for evaluating tau accumulation in the brains with Alzheimer's disease, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, *in revision.*
3. Suzuki K., Shinohara M., Uno Y., Tashiro Y., Ghenni G., Yamamoto M., Fukumori A., Shindo A., Mashimo T., Tomimoto H. & Sato N.* Deletion of B-cell translocation gene 2 (BTG2) alters

the responses of glial cells in white matter to chronic cerebral hypoperfusion., Journal of Neuroinflammation, *accepted*.

4. Shinohara M.[#], Kikuchi M.[#], Onishi-Takeya M., Tashiro Y., Suzuki K., Noda Y., Takeda S., Mukouzono M., Nagano S., Fukumori A., Morishita R., Nakaya A., Sato N.* Upregulated expression of a subset of genes in APP;ob/ob mice: Evidence of an interaction between diabetes-linked obesity and Alzheimer's disease. FASEB BioAdvances 3(5):323-333, 2021.
5. Sato N. The Emerging role of the apolipoproteins APOE and APOJ in the interaction between diabetes and Alzheimer's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Nov 1;105(11), 2020.
6. 里 直行, 「認知症予防・治療の未来戦略ー2020ー」, 日本老年医学会雑誌, 2020年 第57巻 第4号 374~396
7. 里 直行, 「βアミロイド42の増加はグリア細胞の破綻を伴って ob/ob マウスの短命化をもたらす」 Diabetes Strategy 第10巻第3号(通巻第38号), 2020年8月10日発行
8. 里 直行, 「糖尿病と認知症の基礎研究の最近の進歩」, 糖尿病合併症 vol.34 no.1, 2020年6月20日発行

筆頭著者 *責任著者

2. 学会発表

1. 里 直行, 篠原 充, 菊池 正隆, 大西-竹屋 美幸, 田代 善崇, 鈴木 香, 野田 泰裕, 武田 朱公, 向園 昌弘, 長野 清一, 福森 亮雄, 森下 竜一, 中谷 明弘 第39回日本認知症学会学術集会 肥満・糖尿病合併 APP トランスジェニックマウス脳における遺伝子発現解析 2020年11月26日 名古屋市
2. 篠原 充, 田代 善崇, 鈴木 香, 福森 亮雄, 森島 真帆, 村山 繁雄, 里 直行 第39回日本認知症学会学術集会 タウ ELISA の剖検脳での検討 2020年11月26日 名古屋市
3. 篠原 充, 鈴木 香, Bu Guojun, 里 直行 第39回日本認知症学会学術集会 APOE 多型と糖尿病の認知機能や寿命への交互作用の検討 2020年11月26日 名古屋市
4. 鈴木 香, 篠原 充, 田代 善崇, 新堂 晃大, 福森 亮雄, 真下 知士, 富本 秀和, 里 直行 第39回日本認知症学会学術集会 Btg2 遺伝子欠損マウスにおける慢性脳低灌流の影響 2020年11月26日 名古屋市
5. 鈴木 香, 篠原 充, 真下 知士, 田代 善崇, 野田 泰裕, 福森 亮雄, 新堂 晃大, 富本 秀和, 里 直行 第43回日本神経科学大会 Investigation of glial cells by chronic cerebral hypoperfusion in B-cell translocation gene 2 (BTG2) knockout mice 2020年7月30日 神戸市

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