

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告（総合報告）

レビー小体病における preclinical/prodromal 期を含めた
自然歴・病態解明とレジストリ構築に関する研究（19－20）

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、臨床診療情報と健診データとを活用した二方向性（前方視的および後方視的）のレビー小体病コホートを拡充し、preclinical/prodromal 期を含めたレビー小体病の自然歴・病態解明、バイオマーカー探索を進めるとともに、健康診断受診者から抽出されたハイリスク者コホートにおいても前方視的に臨床情報を収集し、これらのコホートを今後の介入研究等の基盤となる preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリへと展開することを目指している。計 240 名に達したレビー小体病コホートから各種サンプルや臨床情報の収集を行うとともに、健康診断受診者からハイリスク者計 527 名を抽出し、ハイリスク者コホートを整備した。取得されたサンプル等の解析結果から、血清 NfL や尿中 p75ECD はレビー小体病のバイオマーカーとして重要な候補であり、また MoCA-J はレビー小体型認知症において認知機能を反映する有用なバイオマーカーであると考えられた。レジストリにおける MCI 登録例や画像検査で異常を示したハイリスク者はそれぞれレビー小体病の prodromal および preclinical 期に該当すると考えられ、今後の新規介入研究等における被験者リクルートの基盤として極めて重要であり、維持を図っていく。また 2021 年度から感覚刺激（色、味）による身体機能の変化、効果、メカニズムについての解析を追加し、刺激介入による身体機能変化の可能性が示唆された。

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 神経内科部長

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 臨床研究支援室長（2021年度のみ）

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

研究期間 2019年4月1日～2022年3月31日

A. 研究目的

レビー小体型認知症は変動する認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソンニズムなどの合併を特徴とする。その病態は、レビー小体が出現する病理所見を含めパーキンソン病と大きく共通するため、両者併せてレビー小体病と呼ばれている。レビー小体病では神経症状の発症前に便秘やREM睡眠行動異常、嗅覚障害などの非運動症状を高率に呈することが知られており、他の神経変性疾患と同様、主症状の発症前から分子病態が進行していると考えられる。レビー小体病における非運動症状の発現から認知症の出現までの詳細な経過やその背景にある病態は十分明らかになっておらず、早期診断法や治療法のターゲットとなる発症リスク因子の同定が急務となっている。

我々は長寿医療研究開発費 28-8 として、2016 年度からレビー小体病の自然歴調査や発症に関連するバイオマーカー探索を実施しており、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おいて prodromal 期を含むレビー小体病のコホートとして一定数を集積し、新規の発症・進行リスク因子および阻害因子を探索できるよう各種検体および臨床診療情報を前方視的に収集するとともに、過去の健康診断データやレジストリデータを後方視的に収集してきた。同時に名古屋大学関連病院において健康診断受診者のうちレビー小体病の既知のリスクを有する者（ハイリスク者）を抽出することで、preclinical 期レビー小体病コホートとなり得るハイリスク者も確保に至った。

本研究では先行研究の継続として、オレンジレジストリを含む臨床診療情報と健診データとを活用した二方向性（前方視的および後方視的）のレビー小体病コホートを拡充させた上で、preclinical/prodromal 期を含めたレビー小体病の自然歴・病態解明、バイオマーカー探索を引き続き進めていく。健康診断受診者から抽出されたハイリスク者コホートにおいても前方視的に臨床情報を収集するとともに、レビー小体病患者の横断的解析で明らかにされた新規バイオマーカーも解析し、レビー小体病の超早期臨床マーカーとしての妥当性について検討する予定である。さらに本研究では、これらのコホートを今後の介入研究等の基盤となる preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリへと展開することを目標としている。

また感覚刺激が運動機能に与える影響の検討においては、日常生活にある刺激による身体・心理機能を評価し、刺激下における運動知覚メカニズムの変化を明らかにすることを目的とする。運動選手は経験則として個々に感覚刺激を取り入れてコンディショニングやトレーニングを行っている。視覚や味覚といった日常にある感覚刺激は、薬剤や負荷の高いトレーニングとは異なり、高齢者でも使用可能な方法である。感覚刺激が、若年者から高齢者まで幅広い年齢層での日常生活に導入し有用な効果をもたらす可能性について、本研究を通して明らかにする事ができる。

B. 研究方法

①レビー小体病の自然歴・病態解明

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を対象に前方視的に臨床情報や血液サンプルを始めとする各種検体を収集するとともに、過去に受診した健康診断のデータやレジストリに登録された診療データを後方視的に収集し、神経症状の発症時の前後を通じた経時的解析を行うことで、レビー小体病発症前の各種計測値の推移を明らかにする（レビー小体病コホート）。同時にバイオサンプルの収集と保管を行い、将来的な解析に資するサンプルの確保に努める。血清サンプルについては、神経由来エクソソーム分画を抽出しエクソソーム内に含まれる蛋白質を解析することで、レビー小体病で特異的に発現量が変化している分子を同定する。これらの解析により同定された測定値については、レビー小体病の臨床病型、重症度、経過年数などとの関連を解析することでバイオマーカーとしての妥当性を解析するとともに、経時的解析を行い病態の進行や治療に伴う変化などを明らかにする。また名古屋大学関連病院における健康診断受診者からレビー小体病の既知のリスクを有するも神経症状が出現していない者（ハイリスク者）を抽出し、同様の解析を行う（ハイリスク者コホート）。これらのハイリスク者では、臨床症状と神経画像検査（DaT スキャン・MIBG シンチグラフィ）を前向きに観察することで非運動症状と神経症状発症の関係を明らかにし、ハイリスク者の中でどのような因子を有する者がレビー小体病を発症しやすいかを明らかにするとともに、レビー小体病コホートで同定される新規バイオマーカーを経時的に測定し、前方視的な解析も行うことで、レビー小体病の超早期臨床マーカーとしての妥当性を検討する。

②prodromal 期におけるレジストリ構築

①のレビー小体病コホートにおいて、国立長寿医療研究センターを中心に運営しているMCI レジストリ（オレンジレジストリ）を活用してMCI due to LBDに相当するような発症早期の者を抽出し、prodromal 期レビー小体病レジストリを構築し、将来における予防的介入研究の基盤を整備する。

③preclinical 期におけるレジストリ構築

①のハイリスク者コホートの中から、MIBG 心筋シンチもしくはDAT スキャンを実施してレビー病理が存在すると確認できた者を対象として、preclinical 期レビー小体病レジストリを構築し、将来における予防的介入研究の基盤を整備する。

④感覚刺激に対する身体・心理変化および脳神経機能の解析

20 歳から 70 歳までの年齢層を対象とし、感覚刺激に対する実際の身体・心理機能・自律神経機能解析、脳機能画像評価を行う。刺激に対する個々人の身体・心理変化を解析し、刺激に対する変化の再現性及び有意性、性差・年齢による階層分析を行う。また有意

な変化を呈した感覚刺激下においての自律神経機能および脳機能画像を解析し、感覚刺激による身体機能変化に対する神経基盤を明らかにする。

(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

①レビー小体病の自然歴・病態解明

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（高山久美愛厚生病院・中東遠総合医療センター）に通院中のレビー小体病患者等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長寿医療研究開発費 28-8 の成果として作成された研究計画書と説明文書に基づき、各種検体や情報の収集が進められている。2022 年 3 月末の時点で、名古屋大学で 111 例（パーキンソン病 33 例、レビー小体型認知症 6 例、ハイリスク者 26 例、健常者 46 例）、久美愛厚生病院で 96 例（パーキンソン病 41 例、ハイリスク者 55 例）、国立長寿医療研究センターで 12 例（レビー小体型認知症 12 例）、中東遠総合医療センターで 21 例（ハイリスク者 15 例、健常者 6 例）の計 240 例（パーキンソン病 74 例、レビー小体型認知症 18 例、ハイリスク者 96 例、健常者 52 例）の研究対象者から同意が取得された。これらの同意取得者から収集されたサンプルを用いて、神経変性の有力なバイオマーカー候補である血清 Neurofilament light chain (NfL) や尿中 p75ECD を測定した。2022 年 3 月までに、パーキンソン病 63 例、レビー小体型認知症 14 例、健常者 65 例、ハイリスク者 52 例の血清 NfL および尿 p75ECD、尿 titin 等の測定を完了した。その結果、尿 p75ECD は健常者に比べ PD および DLB 患者で有意に上昇していること、DLB 患者のほうが PD 患者よりもさらに高値であること、PD・DLB 患者では MoCA-J および line orientation test で評価した認知機能と相関することが明らかとなった。血清 NfL は健常者に比べ PD 患者で有意に高値、DLB 患者でさらに高値であり、MoCA-J で評価した認知機能と有意な相関を認めた。尿 titin に関しては、健常者に比して PD 患者において有意に高値であり、MDS-UPDRS や PDQ-39 と有意な正の相関、MIBG H/M 比と有意な負の相関を認めた。また、レビー小体型認知症患者を対象に日本版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Trail Making Test (TMT)、Stroop Test、Line Orientation Test を同一の験者によって評価し、臨床情報との関連を解析したところ、MoCA-J は罹病期間、MDS-

UPDRS のスコアと高い相関を示した。一方、TMT、Stroop Test、Line Orientation Test は相関を示さなかった。

②prodromal 期におけるレジストリ構築

MCI レジストリに登録されたレビー小体病患者においても①と同様のデータ収集やバイオサンプルの収集、保管などを行うため、レジストリの構築作業を進めている。2022 年 3 月末時点で、国立長寿医療研究センターでは 330 名の被験者（MCI もしくは軽度認知症）から同意が取得され、データベース（CITRUS）へのデータ入力が進められている。CITRUS の検索機能を利用して、国立長寿医療研究センターの登録者の中に prodromal 期を含むレビー小体病患者が含まれていないか調査したところ、MCI としてデータが登録されている 112 例のうち MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DAT スキャンで異常を呈した例が 3 例あった。これらの症例は prodromal 期レビー小体病レジストリの登録候補者に相当すると言える。このうち 2 例については本研究においても同意を取得済みであるが、1 例はデータ取得前に同意撤回となった。残りの 1 例についても本研究の説明を行ったが同意取得には至らなかった。また MCI ではなく軽度認知症としてデータが登録されている 49 例のうちレビー小体型認知症もしくは認知症を伴うパーキンソン病として登録された症例が 1 例あった。今後も本機能を活用して、効率的な登録候補の情報収集を行い、レビー小体病の prodromal 期におけるレジストリを構築していく予定である。

③preclinical 期におけるレジストリ構築

レビー小体病患者のデータ収集と並行して、質問紙を用いた調査により 50 歳以上の健診受診者 7512 名の中から、自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動障害のうち 2 つ以上で異常を示す者 527 名を抽出し、レビー小体病のハイリスク群と定義した。このハイリスク群のうち 71 名に対して二次精査を実施したところ、ほとんどの症例で運動・認知機能は保たれていたものの、23 名で MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DaT SPECT の異常を示し、ハイリスク者の約 3 分の 1 が preclinical 期のレビー小体病患者であることが示唆された。これらの所見から、50 歳以上の健診受診者の 2～3% が preclinical 期もしくは prodromal 期のレビー小体病である可能性が示唆された。また、ハイリスク者の中で、DaT・MIBG 異常の有無による臨床像の差異を検討したところ、DaT 異常は運動障害の程度と、MIBG 異常は嗅覚低下や RBD といった非運動症状との関連があることが明らかになった。

④感覚刺激に対する身体・心理変化および脳神経機能の解析

スポーツジム、大学施設において、健常成人 60 人の同意を取得した。色（青、赤、黄、緑、黒）、味（苦・酸・塩・甘・旨）の感覚刺激下において、筋力（握力）、柔軟性（長座体前屈）、平衡機能（重心動揺計外周面積）を測定したところ、他の刺激に対して、ある特定の刺激が有意であることはなく、反応は各個人によって異なっていた。3 つ

の身体機能評価にて、視覚刺激、味覚刺激とも平衡機能の変化率が最大であり、各刺激感には有意差を認め、平衡機能の変化率が有意に大きかった。単刺激ではなく様々な刺激に対する評価を複数回施行した本研究であるが、個々に効果の高い刺激の種類は異なり、平衡機能の変化率が大きい結果となった。

D. 考察と結論

現時点ではレビー小体病に特異的なバイオマーカーは確立されていないが、血清 NfL はレビー小体病群やレビー小体病に特徴的な画像異常を有するハイリスク者では高値を示しており、バイオマーカーの重要な候補となり得ると考えられた。また尿 p75ECD や尿 titin も認知機能と高い相関を示し、有用なバイオマーカー候補であると示唆された。また MoCA-J は疾患の経過と高い相関を示し、レビー小体型認知症において認知機能を反映する有用なバイオマーカー候補であるが、疾患の進行を反映しきれない可能性も示唆された。

本研究においてレビー小体病のリスクに直結する新規バイオマーカーが開発されれば、レビー小体病を早期および発症前に診断できるようになる可能性がある。特に血液検査など簡便な検査方法によるバイオマーカーの開発により、レビー小体病のハイリスク者を健康診断などの方法により健常者集団から抽出することが可能となる。また上記で同定されたマーカーの動向から推定される分子病態をターゲットとして、新規にレビー小体病の治療法開発研究を推進することも可能となる。オレンジレジストリに MCI として登録された 1 例と MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DaT スキャンの異常を示したハイリスク者 22 名は、それぞれレビー小体病の prodromal および preclinical 期に該当し、新規介入研究等における被験者リクルートの基盤として維持を図っていく。本研究によって構築した preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリを基盤とした予防的臨床試験が実施され、実際の被験者リクルートに活用されている。

また感覚刺激に対する身体・心理変化および脳神経機能の解析においては、刺激介入による身体機能変化の可能性が示唆されたが、効果の高い刺激が個々に異なり、平衡機能（重心動揺計）はその影響が大きかった。今後、脳機能画像評価を行うことにより、感覚刺激に対する身体機能変化のメカニズムの解析を進める必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2019年度

1) Ogawa M, Maruo K, Sone D, Shimada H, Suzuki K, Watanabe H, Matsuda H, Mizusawa H. Longitudinal analysis of risk factors for dementia based on Mild Cognitive Impairment Screen results and questionnaire responses from healthy Japanese individuals registered in an online database. *Alzheimers Dement* (N Y). 2019; 5: 347-353.

2020年度

1) 田中誠也, 鈴木啓介, 馬田美和, 柏田舞波, 本田愛, 前田真弓, 佐藤弥生, 伊藤健吾, 鷺見幸彦. 研究者主動臨床試験における限られたリソースで実現可能なモニタリング体制の有用性を効率性に関する検討. *薬理と治療*. 2020. 48(Suppl.2): s119-s127.

2021年度

1) Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Saji N, Sakurai T, Washimi Y. Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using the Fall Risk Evaluation Questionnaire. *Internal Medicine*. [in press]

2) 鈴木啓介, 辻本昌史. エビデンス創出を目指したオレンジレジストリの取り組み—MCI レジストリを中心に—. *老年精神医学雑誌*. 2022; 33: 130-135.

2. 学会発表

2019年度

1) 鈴木啓介. 認知症レジストリにおける現状と課題—オレンジレジストリの経験から見えてきたこと—, 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019. 5. 22

2) 鈴木啓介. レビー小体型認知症に関する最近の話題—臨床研究の動向も含めて—, 第12回知多北部認知症研究会, 大府, 2019. 8. 31

3) 鈴木啓介. エビデンス創出を目指したオレンジレジストリの取り組み—MCI レジストリを中心に—. 第9回日本認知症予防学会学術集会, 名古屋, 2019. 10. 19

2020年度

1) 鈴木啓介, 佐治直樹, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 鳥羽研二. トライアルレディコホートに資する MCI レジストリの構築と運営, 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 8. 31.

2) 田中誠也, 鈴木啓介, 新畑 豊, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 服部 誠, 勝野雅央. レビー小体型認知症の認知機能を反映するバイオマーカー開発のための予備的調査, 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 8. 31.

3) 辻本昌史, 鈴木啓介, 佐治直樹, 櫻井 孝, 伊藤健吾, 鳥羽研二. MCI レジストリ (ORANGEMCI) の進捗状況の報告, 第39回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020. 11. 27

4) 鈴木啓介. 認知症領域における治験推進を目指したオレンジレジストリの取り組み～MCI レジストリを中心に～, 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡, 2020. 12. 3

5) 鈴木啓介. 創薬への活用を目指した MCI レジストリの取り組み～品質管理をどう考えるか～～医療従事者の立場から～. 日本臨床試験学会第 12 回学術集会総会, WEB, 2021. 2. 12

2021 年度

1) 鈴木啓介. 創薬推進を目指した ORANGE レジストリの取り組み～MCI レジストリを中心に～. 第 62 回日本神経学会学術大会, シンポジウム, 京都, 2021. 5. 19

2) 辻本昌史, 鈴木啓介, 横井克典, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 武田章敬, 新畑豊, 鷺見幸彦. 高齢発症のパーキンソン病における症状、治療方法の検討. 第 118 回日本内科学会総会, 東京, 2021. 4. 10

3) 平賀経太, 服部 誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 鈴木啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦, 勝野雅央. パーキンソン病患者の血中神経由来エクソソーム microRNA 発現プロファイルの検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021. 5. 20

4) 辻本昌史, 鈴木啓介, 横井克典, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 武田章敬, 新畑 豊, 櫻井孝, 鷺見幸彦. 転倒スコアによるレビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021. 5. 20

5) 佐竹勇紀, 服部 誠, 横井克典, 平賀経太, 佐藤茉紀, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 鈴木啓介, 堀 明洋, 勝野雅央. レビー小体病患者における尿中 p75ECD 濃度の上昇と認知機能との関連. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021. 5. 20

6) 服部 誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 平賀経太, 坪井 崇, 佐藤茉紀, 川島 基, 堀 明洋, 若井正一, 鈴木 啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦, 松川 則之, 勝野 雅央. Longitudinal analysis of at-risk cohort of Lewy body disease. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021. 5. 19

7) Hattori M, Satake Y, Hiraga K, Tsuboi T, Sato M, Kawashima M, Hori A, Wakai M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Washimi Y, Matsukawa N, Katsuno M. Longitudinal analysis of at-risk cohort of Lewy body disease, oral presentation. Next Gen DLB meeting, Web, 2021. 6. 12

8) 服部 誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 平賀経太, 坪井 崇, 佐藤茉紀, 川島 基, 堀 明洋, 若井正一, 鈴木啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦, 松川則之, 勝野雅央. レビー小体病ハイリスク者コホートの縦断解析. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 仙台, 2021. 7. 1-3

9) 佐竹勇紀, 服部 誠, 横井克典, 平賀経太, 佐藤茉紀, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 鈴木啓介, 堀 明洋, 勝野雅央. レビー小体病患者における尿中 p75ECD 濃度の上昇と認知機能との関連. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 仙台, 2021. 7. 1-3

10) 辻本昌史, 吉田貴広, 田中誠也, 馬田美和, 柏田舞波, 鈴木啓介. 味覚刺激による

身体機能の変化. 日本スポーツ栄養学会第7回大会, Web, 2021.7.3-12.

11) 辻本昌史, 吉田貴広, 高橋雄介, 田中誠也, 馬田美和, 柏田舞波, 鈴木啓介.

味覚刺激による身体機能の変化. 第76回日本体力医学会大会, Web, 2021.9.17-19.

12) 辻本昌史, 鈴木啓介, 横井克典, 山岡朗子, 堀部賢太郎, 武田章敬, 新畑 豊, 鷺見幸彦. 高齢発症のパーキンソン病における治療方法の検討. 第39回日本神経治療学会学術集会, 津, 2021.10.30

13) 辻本昌史, 吉田貴広, 高橋雄介, 田中誠也, 馬田美和, 柏田舞波, 鈴木啓介. 感覚刺激による身体機能の変化. 第32回臨床スポーツ医学会学術集会, 東京, 2021.11.13-14

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