

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) に伴う妄想・幻覚の原因因子としての
全身性炎症に関する研究 (21-31)

主任研究者 安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 (部長)

研究要旨

Positron emission tomography (PET)は、糖代謝、脳血流、神経伝達物質およびその受容体のマーカーを用いることで、これらを生体内で非侵襲的に定量することのできる神経画像的手法である。アルツハイマー病の特徴的病理である老人斑や神経原線維変化周囲に、アストロサイトやミクログリアの浸潤を認め、従来から神経炎症が神経障害に関わると考えられてきた。近年、脳神経系の炎症イメージングマーカーとして、生体内のグリア上に存在するトランスロケーター蛋白(**TSPO**)に特異的に結合する放射性薬剤：**TSPO**リガンドが臨床研究に用いられてきている。**TSPO**は ミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールの膜輸送に関連する受容体で、脳内では活性化したミクログリアやアストロサイトに高発現している。神経細胞の損傷もしくは変性による炎症反応に伴うグリア活性化で、そこに存在する**TSPO**結合が増大することから、その定量によりグリア活性化を介した炎症の生体内評価が可能である。

本研究において、**AD**患者を対象として、すぐれた感度と定量性を有する^[11C]**DPA-713**を用いた**PET**により、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い。同時に炎症によって引き起こされる神経組織・神経回路網および髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞のダイナミックな変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的に解析を行った。

主任研究者

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 部長

A. 研究目的

妄想と幻覚はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) において頻度の高い精神神経症状のひとつである。過去の文献によれば 124 人の AD 患者における研究において、67% がこれらの精神症状を有していたと報告されている。さらにその 32% で、12 週間以上の間、症状が持続し、症状が改善しても 1 年以内に 50% で再発がみられたという。また、精神症状を有する患者で認知と生活能力のより急速な低下と致死率の上昇が報告されている。

AD の脳内に多彩な炎症反応が生じていることはよく知られている。全身性炎症と AD との関連については、いくつかの疫学研究で、感染症と認知症との関連が示唆されている。血液中の菌周菌に対する抗体や TNF- α 値が AD に関連するという報告もある。こうした頭外の炎症が脳内に伝搬するには、血液を介して血液脳関門を傷害して脳に伝搬する通路のほか、血液脳関門のない脳室周囲器官や迷走神経などの神経系を伝達して脳に入る経路などが想定されている。

一方、多様な精神疾患に神経炎症が関与していることが示されている。幻覚妄想を主症状とする統合失調症においても、神経炎症に関連する活性化ミクログリアの集積が示されている。ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンが統合失調症の症状を改善したとする報告もあり、神経炎症が病態形成に関与している可能性が推察される。

AD 発症における脳内の炎症反応の重要性、および神経炎症が幻覚妄想を主症状とする統合失調症の病態形成に関与していることから、AD に伴う幻覚妄想の病態形成においても、神経炎症が関与している可能性が高い。さらには、頭外の炎症が脳内に伝搬する機構の存在は、血液中のサイトカインをはじめとする炎症性物質が、AD の幻覚妄想をはじめとする精神症状の病態に影響を及ぼす可能性があるが、その詳細は明らかではない。

1) 本研究においては、当院精神科を受診中のアミロイド陽性が確認された AD 患者に対して、精神行動症状評価を行い、当センターのバイオバンクに保存されている血液中の炎症系サイトカインを中心とした炎症関連物質との関係について網羅的解析を行う。

B. 研究方法

(1) 全体計画

a) 研究デザイン：症例対照研究

AD 患者における臨床症状、神経画像および炎症反応の定量的解析

臨床診断に基づく適格基準を満たすアルツハイマー型認知症 (AD) 患者において、臨床症状評価と同時に血液中の炎症系サイトカインを中心とした炎症関連物質に関する網羅的解析を実施し、幻覚妄想を有する患者と、有さない患者の 2 群での比較検討を行う。

b) 評価項目

主要評価項目：末梢血評価：

炎症系サイトカインと神経炎症関連蛋白:

- ・炎症促進系項目: IL-6, IL-8,
- ・炎症抑制系項目: BDNF
- ・その他: CRP

副次評価項目

2) 精神行動症状評価

Geriatric depression scale (GDS)(抑うつ症状評価)、 vitality index (意欲)、 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (不安)、 Dementia Behavior Disturbance scale (DBD) (認知症行動障害評価)、 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (認知症精神症状評価)

(2) 年度別計画

2021年度: AD患者における臨床症状、末梢血炎症関連物質の解析

アミロイド陽性が確認されたAD患者群において、精神行動症状評価および血液中の炎症系サイトカインを中心とした炎症関連物質に関する網羅的解析を実施する。臨床症状評価およびMRI画像評価は主任研究者の安野と研究協力者の南が、血液解析は研究協力者の渡邊が行う。

C. 研究結果

初年度において、2022年3月の時点でアミロイド陽性被験者22名に対して、血液採取および認知症精神・行動評価の実施状況を確認のうえ、血液/ 髄液中のサイトカインをはじめとする炎症関連物質と精神行動面の関係について評価を行った。患者において、Geriatric depression scale (GDS)(抑うつ症状評価)、 vitality index (意欲)、 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (不安)、 Dementia Behavior Disturbance scale (DBD) (認知症行動障害評価)、 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (認知症精神症状評価) についてデータを抽出した。血液/ 髄液中の炎症関連物質の定量を行い、精神行動面の評価との関連を検討した。その結果、末梢血中のサイトカインの一部が、精神行動面と相関性を有することが示されつつある。現時点で得られた暫定的な結果について以下に報告する。

○ 全身性炎症 / 中枢性炎症を反映する末梢血 / 髄液中のサイトカインと精神行動症状との関係

全身性炎症 / 中枢性炎症を反映する血漿 / 髄液中の C-reactive protein (CRP)、IL6、IL8、 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) について解析を行った。これらの定量値は対数変換することによって正規性を担保した。患者における精神行動面の尺度として、GDS、やる気スコア、 vitality index、 STAI(状態と特性)、 DBD、 NPI を抽出し、血漿 / 髄液中

の炎症関連物質定量値との間の関係について、相関分析を行った。下表はその結果である。

		精神行動評価尺度						
		GDS (老年期抑うつ)	やる気スコア	Vitality Index (意欲)	STA 状態不安	STA 特性不安	DBD (認知症行動障害)	NPI (認知症精神症状評価尺度) 総得点
相関係数 r (P)	血漿BDNF	0.17 (0.45)	0.21 (0.37)	-0.27 (0.22)	0.35 (0.13)	0.05 (0.84)	-0.20 (0.37)	-0.28 (0.21)
	髄液BDNF	-0.24 (0.29)	-0.14 (0.53)	0.24 (0.28)	-0.24 (0.30)	-0.08 (0.73)	0.22 (0.37)	0.26 (0.24)
	血漿CRP	-0.38 (0.08)	0.09 (0.70)	-0.13 (0.56)	0.40 (0.08)	0.31 (0.19)	-0.05 (0.84)	-0.07 (0.74)
	髄液CRP	0.17 (0.45)	0.18 (0.43)	-0.15 (0.50)	0.19 (0.43)	0.54 (0.01)	-0.03 (0.91)	-0.14 (0.53)
	血漿IL6	0.19 (0.39)	-0.49 (0.02)	-0.07 (0.76)	-0.39 (0.09)	0.005 (0.98)	0.73 (<0.001)*	0.68 (0.001)*
	髄液IL6	0.10 (0.64)	0.15 (0.52)	-0.19 (0.41)	0.08 (0.75)	0.14 (0.55)	-0.38 (0.08)	-0.35 (0.11)
	血漿IL8	0.32 (0.17)	-0.09 (0.71)	-0.12 (0.63)	-0.15 (0.53)	-0.14 (0.57)	0.37 (0.11)	0.19 (0.44)
	髄液IL8	0.52 (0.01)	0.30 (0.19)	-0.07 (0.76)	0.02 (0.93)	0.24 (0.30)	0.002 (0.99)	-0.26 (0.25)

*P<0.007 (0.05/7)

血漿中 IL6 の定量値と、認知症の精神行動症状の評価尺度である DBD と NPI の総得点の間で有意な正相関を認めた。髄液中の IL6 は DBD と NPI を含む各精神行動評価尺度と有意な関係性を認めなかった。BDNF, CRP, IL8 は精神行動評価尺度と有意な関係を示さなかった。

さらに NPI に下位項目：不穏焦燥、幻覚妄想、情動障害、アパシーの各得点と、血漿 / 髄液中の炎症関連物質定量値との間の関係について、相関分析を行った。下表はその結果である。

		NPI (認知症精神症状評価尺度) 下位項目得点			
		不穏焦燥	幻覚妄想	情動障害	アパシー
相関係数 r (P)	血漿BDNF	-0.07 (0.75)	-0.14 (0.55)	-0.26 (0.25)	-0.25 (0.27)
	髄液BDNF	-0.04 (0.85)	0.09 (0.70)	0.49 (0.02)	0.49 (0.02)
	血漿CRP	0.15 (0.51)	-0.39 (0.07)	-0.09 (0.68)	-0.08 (0.72)
	髄液CRP	-0.06 (0.79)	-0.06 (0.78)	-0.04 (0.85)	-0.02 (0.92)
	血漿IL6	0.41 (0.06)	0.59 (0.004) *	0.29 (0.19)	0.52 (0.01) *
	髄液IL6	-0.03 (0.89)	-0.03 (0.89)	-0.37 (0.09)	-0.35 (0.11)
	血漿IL8	-0.10 (0.69)	0.09 (0.72)	0.33 (0.16)	0.03 (0.92)
	髄液IL8	-0.28 (0.21)	-0.09 (0.71)	-0.12 (0.60)	-0.14 (0.53)

*P<0.0125 (0.05/4)

血漿中 IL6 の定量値と、幻覚妄想、アパシーの下位項目得点の間で有意な正相関を認めた。髄液中 IL6 の定量値は各下位項目得点との有意な関係性を示さなかった。BDNF, CRP, IL8 は各下位項目と有意な関係性を示さなかった。

D. 考察と結論

我々の結果は、末梢血漿中の炎症促進系サイトカインである IL6 が、AD 病理を有する患者の幻覚妄想およびアパシーの発現と何らかの関係を有する可能性を示している。同じ条件で髄液中の IL6 は精神行動面との関係性を示さなかったことから、中枢由来ではなく、末梢由来の IL6 が AD の精神行動面の異常に関与している可能性が高い。この結果は、末梢の IL6 の働きを抑制することが、AD の精神行動面の症状を改善できる可能性を示している。今後、さらに継続的なデータ収集と解析を進めることで、炎症系サイトカインと精神行動面の関連について、より詳細を明らかにできることが期待される。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

論文発表（主任研究者）

2022 年度以降

- 1) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation (投稿準備中)
- 2) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. An involvement of the inflammation in the medial temporal regions in the generation of agitation in Alzheimer's disease: An in vivo positron emission tomography study (投稿準備中)
- 3) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with 11C-DPA-713. Nucl Med Biol. 2022;108-109:76-84.doi:10.1016/j.nucmedbio.2022.02.005.
- 4) Yasuno F, Minami H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Season of birth and vulnerability to the pathology of Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. Psychogeriatrics. 2022. doi:10.1111/psyg.12838.

2021 年度

5) Yasuno F, Minami H. Significant effects of cholinesterase inhibitors on tau pathology in the Alzheimer's disease continuum: An in vivo positron emission tomography study. Int J Geriatr Psychiatry. 2021;36(8):1274-1283. doi:10.1002/gps.5522.

6) Yasuno F, Minami H, Hattori H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between neuropsychiatric symptoms and Alzheimer's disease pathology: An in vivo positron emission tomography study. Int J Geriatr Psychiatry. 2021;36(4):598-605. doi: 10.1002/gps.5459.

7) Yasuno F, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K. An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging. Psychogeriatrics. 2021;21(1):14-23. doi: 10.1111/psyg.12589.

学会発表(主任研究者)

2021 年度

1) Fumihiko Yasuno PET inflammatory imaging of glial activation in Alzheimer's disease The 16th International Symposium on Geriatrics and Gerontology 2021/12/18

2) 安野史彦 脳内炎症、グリア細胞と認知機能障害：PET イメージングによる研究と考察 第 45 回日本神経心理学会 2021/9/17

3) 安野史彦 アルツハイマー型認知症における脳内炎症イメージング 第 36 回日本老年精神医学会 2021/9/17

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