

長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告

レビー小体病の早期診断・治療効果判定に資する高精度バイオマーカー開発および感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析に関する研究（22-26）

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

研究要旨

本研究では、機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発や、アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析を通じて、レビー小体病（LBD）の早期・発症前診断や治療法開発推進に資する新規バイオマーカー開発を目指すとともに、感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析を行い、LBD に対する感覚刺激による非薬物療法の確立を目指している。ハイリスクコホート研究で使用している質問紙項目のロジスティック回帰分析から得た予測モデルを適用することで、画像異常のあるハイリスク者を高率に検出できる可能性が示唆された。また光学文字認識（OCR）を活用したデータ管理体制の構築を進め、全てのフォーマットを OCR で読み取ることが困難であるが、フォーマットを改変したり、OCR と手入力を組み合わせたりすることで、効率的なデータ変換が可能となることが示された。LBD 患者等のサンプル解析の結果、DLB ではアルツハイマー病理の合併が高率に認められることや、ハイリスク者の神経障害を NfL にて早期から検出できる可能性が示唆された。メタボローム解析ではカフェイン代謝や脂肪酸β酸化の経路がエンリッチメント解析で抽出され、血清カフェイン動態が LBD の病型によって異なることも明らかとなった。感覚刺激による身体機能の解析では、特定の刺激が有意に身体機能に影響を与えることはなく、性差も認めず、個人によって影響を与える刺激は異なる結果が得られた。刺激に対する反応が個人によって異なることが考えられ、本人に適した刺激を評価する事が重要であると考えられた。易転倒性のある LBD 患者で問題となる平衡機能に対する感覚刺激の有用性も示唆された。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

分担研究者

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進室長

勝野 雅央 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

超高齢社会における認知症の増加は世界共通の社会課題であり、その適切な予防・治療の開発には高精度の早期診断が大前提となる。そのためには、脳に蓄積する病因蛋白質、神経炎症や代謝異常などの病態、病型や進行度など、複数の軸から対象者を層別化するためのバイオマーカーが不可欠である。

変性性認知症のうちレビー小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー病に次ぐ頻度であるが、 α -シヌクレインの蓄積など同一の病態を有するパーキンソン病でも 8 割以上で DLB と同様の認知機能障害がみられ、両者を合わせたレビー小体病 (LBD) の患者数は約 100 万人と推定されている。LBD では、認知・運動障害が出現する 20 年ほど前から REM 睡眠行動異常や嗅覚低下、便秘などの prodromal 症状が出現することが判明しており、早期診断の鍵を握ると考えられる。研究代表者らはこれらの prodromal 症状に着目し、2016 年から LBD のハイリスクコホート研究や LBD 患者におけるサンプル収集を進めている。このハイリスクコホートでは、健康診断受診者に対し prodromal 症状に関する質問紙調査と画像検査を組み合わせることにより、50 歳以上の受診者約 6000 人のうち 7% が 2 つ以上の prodromal 症状を有し、その 3 分の 1 で画像異常も認めることを明らかにしてきた。

LBD の病因蛋白質である α -シヌクレインの蓄積は他の認知症との混合病理として認められることも多く、精神・神経症状が顕在化する前の段階で LBD の病態を非侵襲的にかつ高精度に診断することは、認知症全体の予防と治療を考える上で極めて重要である。本研究では、LBD の超早期高精度診断を実現するために、①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発、②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発、を行う。

また LBD への非薬物療法の確立を目指し、日常にある感覚刺激による身体機能の変化を評価し、その脳神経機能の解析を行う。この背景として、運動選手が感覚刺激をトレーニングの効果向上、コンディショニング等に用いていることがある。ただこれらは経験則にとどまり医学的な根拠には乏しい。そこで感覚刺激に対する身体機能の差異を解析するとともに、脳機能画像評価を行い、効果の違う感覚刺激に対する運動知覚メカニズムを解析する。

B. 研究方法

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

レビー小体病 (LBD) ハイリスクコホート研究で使用している質問紙は 93 項目からなっており、回答に 30~40 分程度かかる。本研究ではこれまでに得られた質問紙データを機械学習 (Lasso や Ridge 回帰、Elastic Net などのスパースモデリング) により線形回帰を正則化することで、質問項目を最適化したアプリを開発する。開発したアプリを Cogstate

日本語版（脳 Know）と組み合わせてタブレットに実装することで、効率的なリスク抽出法を創出し、本コホートにおいて検証する。

また質問紙自体は手書きや Word で打ち出された紙ベースのデータとなっている。このままでは効率的に解析することが困難であるため、OCR で自動認識・読取した上で、Excel や CSV ファイル化し、データベースソフトにインポートすることで、データの蓄積・一括管理することを目指す。またデータベースから必要なデータのみを Excel や CSV ファイル等の形式でエクスポートすることで、データ収集からデータ管理、解析用データセットの作成までを可能な限り自動化し、研究の円滑化を図る。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

研究分担者である勝野らは LBD における代謝病態に注目しており、パーキンソン病患者の発症前における脂質代謝を明らかにしている。昨年度から、NEC ソリューションイノベータとの共同研究により、修飾型アプタマーを用いたプロテオミクス（SOMAscan）により DLB 患者の血漿における網羅的蛋白質定量解析を行っている。また、LBD 患者・LBD ハイリスク者（アンケート異常と画像異常を有する者）の血漿メタボローム解析を行っており、予備的検討においてクレアチニン代謝などの異常を見出している。本研究では LBD 患者・ハイリスク者のサンプル数を増やした解析を行い、さらにアルツハイマー病患者（MCI due to AD を含む）サンプルも含めて解析し、疾患特異的に変化している蛋白質について認知機能など臨床情報との相関を解析する。本解析に必要なサンプル収集は勝野と鈴木が共同して、名古屋大学および国立長寿医療研究センター等で行う。アルツハイマー病患者のサンプルによるデータ検証では国立長寿医療研究センターのバイオバンク検体も活用する。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

レビー小体病は認知機能とともに身体機能の低下する疾患群である。また、薬剤過敏性が臨床的特徴であり、薬物治療以外のリハビリテーションを含めた非薬物療法の発展が期待されている。研究分担者である辻本は、健常者を対象に、昨年度から日常にある感覚刺激（色、味）による身体機能評価を行い、筋力、柔軟性、平衡感覚に感覚刺激が影響を与える可能性について解析結果を発表してきた。初年度には、さらなる症例の蓄積を行い、感覚刺激による反応がより高い身体機能について解析を行う。次に、感覚刺激による脳神経機能への影響を評価する目的にて、f-MRI を用いて感覚刺激下における脳神経機能と身体機能変化について解析を行う。医科学的なメカニズムを根拠にその実際の活用方法についての検討を行うことを最終的な目的とする。本研究の対象者は健常人であるが、姿勢反射障害、易転倒性が ADL 低下の危険因子であるレビー小体病へのリハビリテーション等への将来的な活用を進めていく。

(倫理面への配慮)

患者や健診受診者等の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」およびそのガイダンスを遵守する。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を実施する。本研究の意義、目的、方法、期間、当該研究に参加することで期待される利益および予想される不利益、当該研究に参加することで必然的に伴うと考えられる不快な状態、当該研究終了後の対応、当該研究に関わる個人情報の保護の方法等、文書を用いて詳細な説明を行う。研究への参加は当該者の自由意思によるものであり、研究参加後でも被験者の意思により文書にて参加撤回することは随時可能であること、不参加によっていかなる診療上の不利益を受けないことも説明文書に明示する。十分な説明を行い当該者の理解が得られたうえで文書による同意が得られた場合のみ、当該者は本研究に参加することができる。本研究の対象患者は成人のみとする。

C. 研究結果

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

レビー小体病 (LBD) ハイリスクコホート研究で使用している質問紙データを機械学習により線形回帰を正則化し、質問項目を最適化したアプリ開発を目指すべく、事前の準備段階としてアンケート項目の絞り込みを行った。これまでに二次精査で DaT SPECT または MIBG で異常の認められたものに関して検討したところ、MIBG 異常については年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析で SAOQ が $OR = 0.008$ 、 $p < 0.001$ と有意な関連を認めた。SCOPA-AUT、RBDSQ については合計点では有意な関連がみられなかったが、SAOQ にさらに SCOPA-AUT の便秘症状の項目と RBDSQ の一部項目を解析モデルに加えると MIBG 異常予測の精度向上に有効であった。DaT SPECT 異常については年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析では SAOQ は $OR = 0.119$ 、 $p = 0.081$ と統計的に有意でないものの関連が示唆された。便秘症状や RBDSQ の一部項目を加えても DaT SPECT 異常の検出には有用でなかった。

また本研究にて使用している以下の質問紙 9 種類 15 枚をモデルに、OCR 読取用の帳票フォーマットを作成し、OCR で読取った際に要した時間と同じデータを Excel に手入力した際に要した時間（ともに入力内容の確認および修正時間を含む）およびエラー数を比較し、OCR の有用性について検討した。

表 1. 使用したアンケート用紙一覧

No.	アンケートの種類	枚数
1	背景情報	1 枚
2	The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)	2 枚
3	SCOPA-AUT 日本語版	4 枚
4	RBD Screening Questionnaire 日本語版 (RBDSQ-J)	1 枚
5	Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39)	2 枚
6	ベック抑うつ質問票(BDI-II)	2 枚
7	self-administered odor questionnaire (SAOQ)	1 枚
8	日本版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS)	1 枚
9	Questionnaire for Impulse-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP-Current-Short)	1 枚

本研究では、読取ソフトとして WisOCR (パナソニック製) を用いた。読取には研究で実際に収集されたデータを参考に作成したダミーデータを用いた。OCR 読取用の帳票フォーマット (読取規則等を設定したシート) はアンケート用紙 1 枚ごとに作成が必要なため、計 15 種類作成した。帳票フォーマットは Excel でワークシートを作成、PDF 化し読取規則を設定した (図 1)。ダミーデータは 2 例、回答回数 3 回の計 90 シート分を作成し、OCR で読取った。

各種アンケート用紙は、いずれも OCR で読取り出来るようにデザインの変更が必要であった。OCR を使用した場合に要した時間は約 33 分で、手入力に要した時間は約 95 分であった。OCR に関しては、90 シート中 1 シート (1.1%) が認識不可能であった。また、認識された 89 シート全 4436 項目中、114 項目 (2.6%) で読取りエラーが生じていた。一方で手入力の場合のエラー数は 2 項目であった。OCR では、チェックボックス等の選択式の回答に関しては精度が高いが、自由記載に関しては精度が低くエラーが生じやすかった。また、「1」と「I」など文字の形が類似するものについても読取エラーが生じやすいことが確認された。その一方で、OCR では読取結果を保存する前に読取結果の確認および修正が可能である。読取結果の確認および修正画面では、実際の回答と読取結果が上下に並ぶため (図 2)、作業者の主観的評価ではあるが、入力確認における作業者の負担感は手入力よりも軽減される傾向にあった。

Visit [] 研究ID []

基本データ

氏名: [] 記入日: [] 性別: [] 年齢: [] 利き手: []

喫煙: [] 年喫 [] 年喫 (過去喫煙) [] 禁煙回数 []

飲酒: ビール [] 本/日 日本酒 [] 合/日 焼酎 [] 本/日
 ワイン [] 本/日 ウイスキー [] 本/日 飲酒回数 [] 回/週

コーヒー: [] 杯/日 緑茶: [] 杯/日 紅茶: [] 杯/日
 牛乳: [] 杯/日 乳製品 (チーズ・ヨーグルト・アイスクリームなど) [] 回/日

最終学歴: [] 中学校 [] 高校卒 [] 大学卒 [] 大学院卒 [] 専門学校卒 [] 短大卒 [] その他 []

仕事で程出前や営業の使用: [] 有 [] 無 [] 仕事で有機溶剤の使用: [] 有 [] 無 []

趣味: 何ぞ? [] , 1回あたりの時間 [] 分, 回数 [] 回/週

自動車の運転: 1日あたりの時間 [] 分/日, 回数 [] 回/週

リハビリテーション: 1日あたりの時間 [] 分/日, 回数 [] 回/週

Q1. 現在、パーキンソン病・レビー小体型認知症以外で病院中の病気があれば教えてください。

Q2. 今までに掛かったことのある病気があれば、または記入してください。

糖尿病 高血圧 高脂血症 貧血 睡眠時無呼吸症候群 うつ病 痛風

整形外科疾患 (大腿骨頭骨折、腰椎圧迫骨折、骨格の手術歴、転倒による骨折など)

泌尿器疾患 (前立腺肥大、前立腺癌、膀胱癌など)

耳鼻科疾患 (副鼻腔炎 (蓄膿)、アレルギー性鼻炎、喉頭癌、喉頭癌など)

心疾患 (不整脈、狭心症、心筋梗塞、心不全、心臓手術歴など)

胃腸疾患 (食道癌、胃潰瘍、胃癌、大腸癌、胃・大腸ポリープ、腸閉塞など)

その他 ([])

Q3. 身体の中で、かかったことのある脳神経系疾患があれば、または記入してください。

パーキンソン病 (薬が? []) 脳卒中 てんかん

多発性硬化症 その他 ([])

Q4. 現在、内服中の薬剤やサプリメントがあれば、教えてください。(お薬手帳の写しでも可)。

有 (薬剤名: []) 無

基本データ

Visit [] 研究ID []

基本データ

氏名: [] 記入日: [] 性別: [] 年齢: [] 利き手: []

喫煙: [] 年喫 [] 年喫 (過去喫煙) [] 禁煙回数 []

飲酒: ビール [] 本/日 日本酒 [] 合/日 焼酎 [] 本/日
 ワイン [] 本/日 ウイスキー [] 本/日 飲酒回数 [] 回/週

コーヒー: [] 杯/日 緑茶: [] 杯/日 紅茶: [] 杯/日
 牛乳: [] 杯/日 乳製品 (チーズ・ヨーグルト・アイスクリームなど) [] 回/日

最終学歴: [] 中学校 [] 高校卒 [] 大学卒 [] 大学院卒 [] 専門学校卒 [] 短大卒 [] その他 []

仕事で程出前や営業の使用: [] 有 [] 無 [] 仕事で有機溶剤の使用: [] 有 [] 無 []

趣味: 何ぞ? [] , 1回あたりの時間 [] 分, 回数 [] 回/週

自動車の運転: 1日あたりの時間 [] 分/日, 回数 [] 回/週

リハビリテーション: 1日あたりの時間 [] 分/日, 回数 [] 回/週

Q1. 現在、パーキンソン病・レビー小体型認知症以外で病院中の病気があれば教えてください。

Q2. 今までに掛かったことのある病気があれば、または記入してください。

糖尿病 高血圧 高脂血症 貧血 睡眠時無呼吸症候群 うつ病 痛風

整形外科疾患 (大腿骨頭骨折、腰椎圧迫骨折、骨格の手術歴、転倒による骨折など)

泌尿器疾患 (前立腺肥大、前立腺癌、膀胱癌など)

耳鼻科疾患 (副鼻腔炎 (蓄膿)、アレルギー性鼻炎、喉頭癌、喉頭癌など)

心疾患 (不整脈、狭心症、心筋梗塞、心不全、心臓手術歴など)

胃腸疾患 (食道癌、胃潰瘍、胃癌、大腸癌、胃・大腸ポリープ、腸閉塞など)

その他 ([])

Q3. 身体の中で、かかったことのある脳神経系疾患があれば、または記入してください。

パーキンソン病 (薬が? []) 脳卒中 てんかん

多発性硬化症 その他 ([])

Q4. 現在、内服中の薬剤やサプリメントがあれば、教えてください。(お薬手帳の写しでも可)。

有 (薬剤名: []) 無

基本データ

Excel spreadsheet showing a table with columns for VISIT, 記入日, 利き手, 喫煙, 飲酒 (Beer, Japanese Sake, Shochu, Wine, Whisky), 飲酒回数, コーヒー, 牛乳, 最終学歴, 仕事, 趣味, 自動車, リハビリ, and Q1-Q4. The table contains 7 rows of data.

1	B	C	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	
1	研究ID	VISIT	記入日	利き手	喫煙 (本/日)	喫煙 (年喫)	喫煙 (禁煙)	禁煙回数 (回/週)	飲酒-ビール (本/日)	飲酒-日本酒 (合/日)	飲酒-焼酎 (本/日)	飲酒-ワイン (本/日)	飲酒-ウイスキー (本/日)	飲酒-回数 (回/週)	コーヒー
2	BM-C-005	1	2019年5月23日	右					6						
3	BM-C-005	2	2019年5月22日	右					1						
4	BM-C-005	3	2020年5月17日	右					1						
5	BM-C-011	1	2019年3月16日	右		0	60	1	0		1	0	0	0	1
6	BM-C-011	2	2020年3月15日	右		0	60	2							0
7	BM-C-011	3	2021年3月16日	右		0	60	3		0	1				7

図1. 帳票フォーマットの例

- (上左) Excel上で作成した帳票フォーマット用のワークシート
- (上右) 回答項目を枠で囲み、項目毎に読取規則を設定する。
- (下) 読取られたデータは、CSVファイルとして出力される。

Table showing OCR results with columns for PAGE No and rows for VISIT, 記入日, 利き手, 喫煙, 飲酒, etc. Red boxes indicate detected items, and red text indicates errors.

17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

図2. OCRにおける読取結果の確認および修正画面 (著作権保護のため画像を一部加工)

実際の回答と読取結果が上下に並んで表示される。読取エラーが疑われる項目に関しては赤字で表示される。修正はこの画面上で直接可能である。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

1) レビー小体病の自然歴・病態解明

2022年度末までに、名古屋大学で159例（パーキンソン病69例、レビー小体型認知症8例、ハイリスク者31例、健常者51例）、久美愛厚生病院で94例（パーキンソン病40例、ハイリスク者54例）、国立長寿医療研究センターで10例（レビー小体型認知症10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284例（パーキンソン病109例、レビー小体型認知症18例、ハイリスク者100例、健常者57例）の研究対象者から同意が取得された。

収集されたサンプルを用いて、神経変性関連血液バイオマーカーである血漿アミロイドβ（Aβ）、リン酸化タウ（p-Tau181）、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、α-シヌクレイン（aSyn）を測定したところ、血漿Aβ composite（APP669-711/Aβ 42とAβ 40/42のcomposite biomarker）は他群と比較してPDで有意に低下しており、DLBではHR、PDと比較して上昇していた。血漿p-Tau181は他群と比較してDLBで有意に上昇していた。血漿NfLは他群と比較してHR、PD、DLBでそれぞれ有意に上昇しており特にDLBでの上昇が目立った。血漿aSyn/HbはLR、PDと比較してDLBで有意に上昇していた。年齢で調整した偏相関解析を行うとPDにおいて血漿NfLはMoCA-J、Stroop test、MDS-UPDRS part 3のAxial signsのサブスコア、SCOPA-AUT、PDQ-39 summary indexと相関を認めた。aSyn/HbはMDS-UPDRS part 3のrigidityのサブスコアとPDでは負の相関を、HRでは弱い正の相関を認めた。

神経変性のバイオマーカー候補である尿 p75ECD、および筋障害を反映するバイオマーカーである尿 titin を測定した結果、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示された。尿 titin に関しては、健常者に比して一部の PD 患者において高値であり、MDS-UPDRS Part2、PDQ-39 ADL といった ADL の指標との関連を認めた。血清 CK 濃度との強い関連も見られたが、CK 濃度と上記 ADL 項目との間には相関は認めず、尿中 titin が血清 CK よりも筋障害、関連する ADL 低下をより反映する可能性が明らかとなった。

ハイリスク者（HR）から収集したサンプルを用いて、尿Titinを測定した。尿Titinは一部のHRにおいて健常者に比べて高値であった。HRをDaT SPECT異常の有無で群別すると、DaT SPECT異常群13名で正常群47名より有意に高値であり、HRではDaT SPECT SBR値と負の相関を認めた。運動症状が出現していない段階でも筋組織の障害が生じている可能性が示唆された。

また、アルツハイマー病（AD）、DLB、認知機能正常者（CN）の血漿検体でアプタマーを用いたプロテオーム解析（SOMAscan）を実施した。測定された7596種類のタンパクの測定値を用いてPLS-DAを実施すると認知症（AD+DLB）とCN、ADとCNはある程度分離され

るもののDLBとCNの分離は不十分であった。AD30例とCN35例のPLS-DAでVIP > 1のタンパクのうちBH法でq value < 0.05であったものにGlucagon、IGFBP-1、ATS3、ITIH3があった。

DLB患者と年齢・性別をマッチさせたMMSE24点以上の認知機能正常者、ハイリスク者(HR)等でそれぞれ血清メタボローム解析を行った。PLS-DAにおいてVIP > 1であった代謝物を用いてエンリッチメント解析を行うとカフェイン代謝、脂肪酸β酸化の代謝経路がDLB患者とハイリスク者に共通して抽出された。血清カフェインはDLBで低下しているもののHRでは上昇しており、画像異常の進展に伴い低下傾向を示しハイリスク者とDLB患者で血清カフェインの動態が異なることが明らかとなった。

2) レビー小体病のハイリスク者レジストリ構築

レビー小体病患者のデータ収集と並行して、健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査により、レビー小体病のprodromal症状の有無を解析し、身体活動量(PASE)、自律神経障害(SCOPA-AUT)、嗅覚障害(SAOQ)、レム睡眠行動障害(RBDSQ)、うつ(BDI-II)、日中の眠気(ESS)の日本人健常者におけるスコア分布とカットオフ値を明らかにした。50歳以上の健康診断受診者18,088名(延べ人数)においてSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQの3項目のうち2つ以上で異常を示す1,146名(6.3%)を抽出し、レビー小体病ハイリスク群と定義した。また、新たに国立長寿医療研究センターにおいて50歳以上の4,358名で同様の検討を実施したところ496名(11.4%)がハイリスク群として抽出された。SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQのいずれも年齢が上昇するほど異常者の割合が増加しており、両群の異常者の割合の差は平均年齢の歳(名古屋大学関連病院:60.20±7.27歳、国立長寿医療研究センター:77.08±5.24歳)が要因と考えられた。

これまでにハイリスク群94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、35名(37.2%)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prodromal期のレビー小体病患者であることが示唆された。またハイリスク者の評価と並行して、アンケート正常のローリスク者33名の二次精査を実施した結果、MIBGとDaT SPECTのどちらか1つ以上で異常を示した者は3名(7.9%)であり、ハイリスク者においてDaT SPECTやMIBG異常の保有率が高いことが明らかとなった。

これらの所見から、50歳以上の健診受診者の2~3%がprodromal期のレビー小体病である可能性が示唆され、PDとDLBを合わせた我が国の患者数が100万人程度であることと矛盾しないと考えられた。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、MIBG異常は嗅覚低下と関連があることが明らかとなった。

78名のハイリスク者に関して、1年~3年時点までの縦断的検討を実施したところ、ハイリスク者の一部で運動・認知機能は一部に悪化傾向がみられること、DaT

SPECT および MIBG の低下傾向が目立つことが観察された。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

1) 各刺激の比較

各刺激が身体検査の結果に与える影響を検討した。どの刺激も身体評価結果を有意に良くしたり悪くしたりすることはなかった。また、性差の分析でも、男性、女性で明らかに効果が大きい、または小さいと思われる刺激は見つからなかった。

2) 最大・最小効果の比較

すべての身体機能検査の最大効果刺激と最小効果刺激を比較した。視覚刺激では、最大/最小変化の中央値は、握力が 1.36 (0.94-1.80) kg、柔軟性が 3.08 (2.33-3.92) cm、バランスが-1.34 (-1.82-1.07) cm²であった。味覚刺激では、握力が 1.27 (1.03-1.67) kg、柔軟性が 2.25 (1.88-3.42) cm、バランスが-0.100 (-1.44-0.53) cm²であった。

視覚刺激による筋力、柔軟性、平衡感覚の変化率は、それぞれ 5.68 (4.14-8.07) %、8.52 (5.11-13.39) %、30.60 (26.81-36.18) %となり、味覚刺激による筋力、柔軟性、平衡機能の変化率はそれぞれ 4.96 (3.67-7.89) %、6.11 (4.37-8.86) %、28.92% (21.38-34.01) %であった。Wilcoxon の順位和検定による群間比較では、視覚・味覚刺激とも、平衡機能の変化率は、筋力、柔軟性と比較して有意な差 (P<0.001) が認められた。平衡機能では、視覚刺激と味覚刺激でそれぞれ 40%以上の変化率を示した被検者が視覚 6 名、味覚 5 名を認めた。

D. 考察と結論

①機械学習による prodromal 症状スクリーニング法の最適化とアプリ開発

ロジスティック回帰分析から得た予測モデルを適用することで、今後画像異常のあるハイリスク者を高率に検出できる可能性があると考えられた。現在、SAOQ、SCOPA-AUT の便秘症状の項目、RBDSQ の一部項目を組み合わせた新基準を用いてハイリスク者を抽出し DaT SPECT、MIBG を含めた二次精査を進めている。

OCR の有用性に関しては、手入力と比較して、OCR では一定数のシートの認識や読取にエラーが生じていたが、作業時間が約 1/3 に短縮された。OCR 読取作業そのものは、PC のバックグラウンド上で行われるため、実質必要な時間は操作および入力確認時間のみであり、OCR で要する時間はさらに削減される可能性がある。その一方で、読取設定に時間を要するため、その時間を考慮し作業時間における OCR の有用性と検討する必要がある。

また、OCR で読取るためには、OCR に合わせてワークシートを作成する必要がある。臨床研究においてワークシートの作成が必要であることは、OCR の使用の有無に関わらず求められる作業であるが、研究開始後に導入する場合は、あらかじめワークシートを作成することが求められるため、研究の途中から導入する時は、留意が必要である。

その他、OCR の読取結果は CSV ファイルで出力されるため、File Maker や REDCap、EDC

など臨床研究で使用頻度の高いデータ集積・管理システムとの連携も可能である。OCR 読取結果は、基本的にワークシート単位で出力される。OCR で読取れば即座に統計解析可能な状態であるとはいえない。臨床研究でそれらを解析データとして使用するためには、全てのデータを集積、統合、管理し、統計解析ソフトで使用可能なデータセットにする必要があり、これらを想定したデータ管理体制を構築する必要がある。

さらに、OCR には一定の使用料が必要となる点にも留意が必要である。

OCR により紙データの電子データ化の円滑化が図れる一方で、OCR の使用料、読取規則の作成、研究全体のデータ管理体制を考慮し、費用対効果を検討した上で導入する必要があると考える。

②アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発

DLB、PD、HR、LR の血漿 A β composite、p-Tau181、NfL、aSyn/Hb の測定結果より DLB では A β composite、p-Tau181、NfL がみられ AD 病理の合併が高率に認められることが示唆された。また、HR では A β composite、p-Tau181 の上昇が認められないにも関わらず、神経変性マーカーである NfL の上昇がみられたことから α -シヌクレインによる神経障害を NfL により早期から検出できる可能性が示唆された。

尿 titin は PD において MDS-UPDRS part2 や PDQ-39 ADL といった ADL 指標との間に相関を認めるとともに、一部の HR、とくに DaT SPECT 異常を有する HR において高値であることが明らかとなり、運動症状が出現する前の段階より筋障害が存在することが示唆された。

DLB15 例、CN35 例の血漿検体を用いたプロテオーム解析では PLS-DA で両群は明確に分離せず、現時点では DLB の例数が不足している可能性があると考えられた。

DLB12 例と認知機能正常者 15 例、HR24 例と LR13 例の血清検体を用いたメタボローム解析では DLB、HR でカフェイン代謝、脂肪酸 β 酸化の経路がエンリッチメント解析で共通して抽出され、血清カフェイン動態は DLB、HR で異なることが明らかとなった。今後、血清カフェインを LBD ハイリスクコホートの検体を用いて測定する予定である。

③感覚刺激による身体機能の変化に対する脳神経機能の解析

視覚、味覚の両方の刺激について、特定の刺激が有意に身体機能に影響を与えることはなく、性差も認めず、個人によって影響を与える刺激は異なっていた。本研究の結果として、刺激に対する反応が個人によって異なることが考えられ、本人に適した刺激を評価する事が重要であると考えられる。視覚・味覚において、筋力、柔軟性、平衡感覚の変化率とも中央値で約 5% 以上の変化を認めており、刺激介入による身体機能への影響が示唆された。特に平衡機能については、最も変化率が高くなっており、感覚刺激の有用性が高い可能性があり、易転倒性のあるレビー小体型認知症に対して有益になりうると思われる。

た、視覚刺激と味刺激でそれぞれ40%以上の変化率を呈した被検者が5名認められたことも特徴であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirakawa A, Hanazawa R, Suzuki K, Sato H. Estimating the longitudinal trajectory of cognitive function measurement using short-term data with different disease stages: application in Alzheimer's disease. *Stat Med.* 41(21): 4200-4214.

2) Hanazawa R, Sato H, Sasaki M, Suzuki K, Hirakawa A. Study designs and statistical analyses in randomized controlled trials of non-pharmacological preventive and therapeutic interventions for dementia: a statistical review. *Dementia Japan.* 37(1): 96-132.

2. 学会発表

1) 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二、ORANGE Registry Study Group. MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の構築と解析. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.19

2) 平川晃弘, 佐藤宏征, 花澤遼一, 佐々木誠治, 鈴木啓介, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). 認知機能評価スケールの長期的変化を予測するアルゴリズムの開発. 第41回日本認知症学会学術集会, 東京, 2022.11.26

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