

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告
アルツハイマー病 (Alzheimer' s disease ; AD) に伴う精神症状の発現に
血液中の炎症関連物質が及ぼす影響に関する研究 (22-5)

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

本研究は、アルツハイマー病 (Alzheimer' s disease : AD) における精神・行動症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : BPSD) の病態解明を目的として実施された。AD 患者の多くに BPSD が出現し、患者の生活の質 (QOL) 低下や介護負担の増大、早期施設入所の要因となることが知られている。これまで BPSD は中枢神経系の炎症や神経変性に関連して理解されてきたが、末梢性炎症との関連は十分に明らかにされていなかった。本研究では、アミロイド病理陽性の AD 患者 23 名を対象に、血漿中の炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CRP) の濃度を測定するとともに、BPSD を Dementia Behavior Disturbance (DBD) スケールにて評価した。加えて、髄液中の炎症性サイトカイン濃度を測定し、さらに PET 炎症画像 (11C-DPA-713) を用いて脳内の神経炎症を定量的に評価した。統計解析として重回帰分析を用いた結果、血漿中の IL-6 濃度のみが DBD スコアと有意に関連し、他の炎症性マーカー (IL-1 β 、TNF- α 、CRP) や臨床変数との関連は認められなかった。また、IL-6 の血漿濃度と髄液中濃度、脳 PET 画像に基づく神経炎症指標との間にも有意な相関は見られなかった。これらの所見は、IL-6 が中枢炎症とは独立して BPSD の発現に関与している可能性を示している。本研究は、BPSD における末梢炎症性因子、特に IL-6 の独立した病態的役割を初めて示したものであり、学術的には BPSD の新たなメカニズムを提唱する重要な成果である。社会的にも、末梢炎症を標的とした治療介入の可能性が示されたことで、認知症に伴う行動・心理症状への新たなアプローチの道を開くものである。

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

アルツハイマー型認知症 [Alzheimer' s disease (AD)] においては、その経過中に 80% 以上の患者で精神症状がみられるといわれ、日常生活能力の低下、介護負担増大、施設入所率増大、生活の質の低下などの各種の問題に関連することが多い。精神症状の存在は AD の経過を左右する因子でもあることも指摘され、これらのことから、AD の精神症状発現機序の

解明が望まれているが、その要因のひとつと考えられるのが炎症である。AD 患者の病態における全身性炎症および脳内炎症の関与についての知見、および神経炎症が精神疾患の病態形成に関与することの報告からは、AD に伴う精神症状の病態形成においても、神経炎症を介して全身性炎症が関与している可能性が高いと考えられる。頭外の炎症が脳内に伝搬する機構の存在からは、血液中のサイトカインをはじめとする炎症性物質が脳内に伝播することで直接的に、あるいは脳内炎症への影響を介して間接的に、AD の精神症状の病態に影響を及ぼす可能性があるが、これらのことを実際に生体内で明らかにした報告はこれまでにない。

本研究の目的は、これまで生体内で十分に検討がなされていない、AD の精神症状における全身性炎症の動態と役割を明らかにすることである。本研究では、AD 患者に対して精神症状の評価を行ったうえで、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解析を実施し、全身性炎症と精神症状の関係性について検討を行った。また、PET による脳内炎症イメージング検査が可能な患者については、同時に脳内炎症の定量を行った。これらの検討に基づき、全身性炎症が AD の精神症状に及ぼす影響およびそれに関連する患者背景因子（年齢、性別、教育歴、既往歴、服薬、APOE 遺伝子多型など）を明らかにしたうえで、さらに、全身性炎症と精神症状の関係が、脳内炎症促進を介するものか検討を行った。

B. 研究方法

- ① 髄液検査においてアミロイド病理陽性が確認された AD 患者において、精神症状の評価を行ったうえで、炎症関連物質（IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CRP）について血清中濃度の定量測定を行い、a) 全身性炎症が AD の認知機能および精神症状に及ぼす影響および、b) 全身性炎症に関与する患者背景因子（年齢、性別、教育歴、認知機能、APOE 遺伝子多型など）を明らかにすることで、AD の精神症状における全身性炎症の動態と役割の解明を行った。
- ② Translocator protein (TSP0)-positron emission tomography (PET) 炎症イメージング検査が可能な AD 患者については、血液による全身性炎症評価と同時に、脳内炎症について定量的な評価を行い、全身性炎症と脳内炎症の関係性を評価し、同時に、それらの関係性が精神症状発現に及ぼす影響を明らかにすることで、AD の精神症状における、全身および脳内炎症を介した発症機序の解明を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。当センターの倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。

C. 研究結果

アミロイド病理陽性 AD 患者 23 名に対して、血液採取および認知症精神・行動評価の実施し、血清中の炎症関連物質（IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CRP）濃度と精神行動面の関係について評価を行った。精神行動症状については、Dementia Behavior Disturbance scale (DBD)（認知症行動障害評価）を用いて評価を行った。さらに髄液中の炎症性物質濃度についても測定を行った。PET 炎症イメージング検査が可能であった AD 患者 20 名においては、脳内炎症について定量的な評価を行った。中枢と末梢血中の炎症性物質との関連を検討することで、末梢血中の炎症系物質が、障害された血液脳関門もしくは血液脳関門のない脳室周囲器官を介して脳に伝搬することで脳内炎症を惹起し、精神行動症状を引き起こす可能性について検証した。

その結果、全身性炎症を反映する末梢血清中の炎症促進系サイトカインの中でも IL-6 が、AD 患者において、精神行動面の症状の発現に影響を及ぼすことを明らかにした。また、末梢血中の IL-6 濃度が髄液中の IL-6 濃度および局所 PET 脳内炎症定量値と関連を有さないことが示された。このことは、末梢血中の IL-6 濃度と精神行動面の症状の関連は中枢における炎症システムとは独立したものであることを支持する結果と考えられた。以下で本研究の結果を示す。

1) 血中のサイトカインと DBD 得点：精神行動評価尺度との関係

AD 患者の DBD スコアに反映される精神行動症状に関与する因子を特定するために、変数減少法に基づくステップワイズ重回帰分析を施行した。従属変数を DBD 得点とし、独立変数として、年齢、性別、教育歴、APOE4 の有無、さらに血漿中の炎症関連物質：IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、BDNF および CRP を導入した。下表はその結果である。

表:DBD スケールスコアを予測するステップワイズ重回帰分析の結果

Step	t	β	P	F	df	p	Adjusted R ²
Full Model				2.18	9, 13	0.10	0.33
年齢	0.34	0.07	0.74				
性別	0.15	0.04	0.88				
教育年数	-1.87	-0.52	0.08				
ADAS-J cog スコア	-2.14	-0.48	0.05				
ApoE4 陽性	-1.13	-0.24	0.28				
CRP	0.59	0.12	0.57				

IL-1 β	1.87	0.45	0.08		
IL-6	2.78	0.58	0.02*		
TNF- α	1.69	0.35	0.12		
<u>Final model</u>				<u>10.9</u>	<u>1, 21</u>
<u>IL-6</u>	<u>3.30</u>	<u>0.58</u>	<u>0.003*</u>		<u>0.31</u>

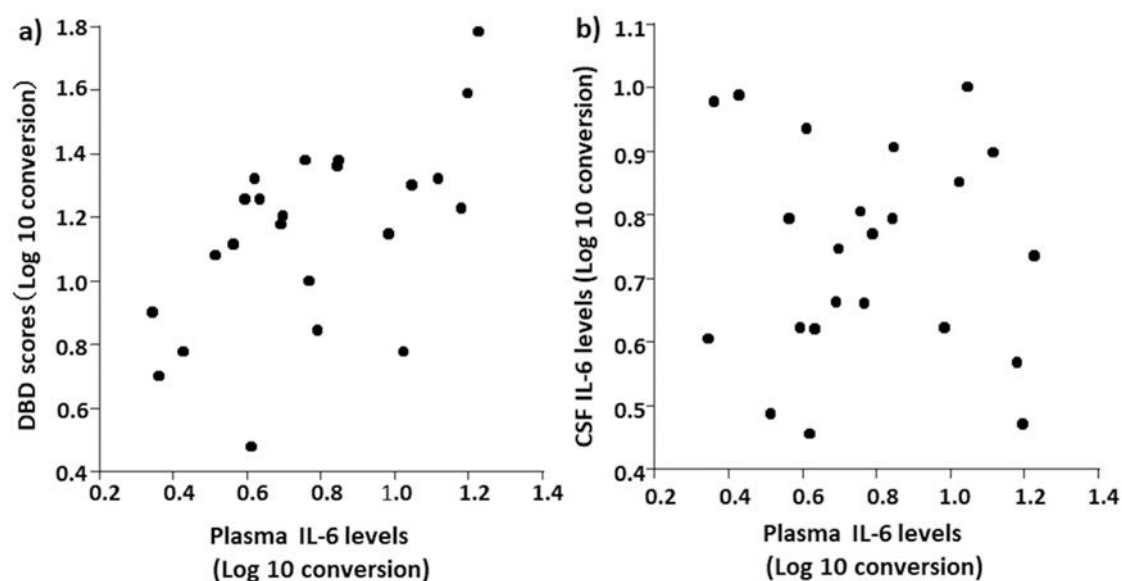
*p<0.05.

最終的な精神行動症状説明モデルにおいて、血漿中の IL-6 濃度のみが示された。他の要因は最終的なモデルからは除外された。このことは血漿中 IL-6 濃度が精神行動症状に対して強い影響を有することを示している。

2) 血清 IL-6 濃度（横軸）と DBD 得点（縦軸）の関係

図 a は血清 IL-6 濃度（横軸）と DBD 得点（縦軸）の関係を示す散布図である。スピアマン相関解析によって両者の間で有意な正の相関が示された ($\rho = 0.58$, $P = 0.004$)。血清中の IL-6 濃度が高いほど、精神行動症状も強い関係が示された。

一方、図 b は血清 IL-6 濃度（横軸）と髄液中 IL-6 濃度（縦軸）との関係を示す散布図である。髄液と血清中の IL-6 濃度の間では有意な相関は見られなかった ($\rho = 0.02$, $P = 0.94$)。さらに、髄液中 IL-6 濃度と DBD 得点の間にも有意な相関は見られなかった ($\rho = -0.24$, $p = 0.28$)。



3) 血清 IL-6 濃度と、TSPO-PET 炎症イメージング による局所脳内炎症レベルとの関係

血漿 IL-6 濃度の BPSD に対する影響が中枢の免疫システムとの関係を介するものであるかどうかを検討するために、血漿 IL-6 濃度と、translocator protein (TSPO)-positron emission tomography (PET) を用いた脳内炎症レベルとの相関性について検討を行ったが血漿中 IL-6 レベルと局所 PET 脳内炎症定量値の間に有意な相関を認めなかった。下表はその結果である。

**表 血清中 IL-6 レベルと局所 PET 脳内炎症定量値 (^{11}C -DPA713- BP_{ND}) の関係 :
スピアマン相関解析の結果**

	ρ (p)
Braak 1-3 領域の ^{11}C -DPA713- BP_{ND}	0.10 (0.69)
扁桃体	-0.09 (0.71)
海馬 / 海馬傍回	0.12 (0.62)
紡錘状回	0.14 (0.56)
舌状回	0.13 (0.60)
Braak 4 領域の ^{11}C -DPA713- BP_{ND}	0.05 (0.84)
前帯状回	-0.16 (0.51)
中帯状回	-0.15 (0.54)
後帯状回	0.30 (0.21)
島回	0.08 (0.74)
側頭葉	0.17 (0.49)

D. 考察と結論

a) 血清中 IL-6 の AD 患者の精神行動面の異常に対する特異的な影響

本研究は、アルツハイマー病 (AD) 患者における周辺性炎症の変化が BPSD (認知症の行動・心理症状) と関連しているか、またその関連がどのようなものであるかを明らかにすることを目的とした。その結果、血清中の IL-6 レベルが AD 患者の BPSD と有意に関連していることが示された。他の炎症性サイトカイン (CRP や $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$) については、BPSD との関連は認められなかった。BPSD は心理的ストレスを引き起こし、それが炎症状態を促進する可能性があることは知られている (Black, 2003)。しかしながら、IL-6 との選択的な関連は単なるストレス反応にとどまらず、IL-6 が BPSD の発症に特異的に関与している可能性を示唆する結果である。

IL-6 は免疫および炎症に多面的に関与しており、AD の病態生理にも関連してい

ることが知られている。循環中の IL-6 レベルは、認知機能や海馬体積と逆相関していることが報告されている (Lyra E Silva ら, 2021)。また、IL-6 は精神病の罹病期間や重症度とも関連しており (Maes ら, 1994; de Witte ら, 2014)、精神病リスクの高い個体においても増加している (Stojanovic ら, 2014)。AD 患者では、末梢血単核球を LPS で刺激すると IL-6 の放出が増加し、その放出比率は BPSD の重症度と関連しているとされる。このことから、IL-6 の放出比は AD の重症度、特に BPSD の指標として有用であり、IL-6 が BPSD の進行に関与していることを示唆している (Kaplin ら, 2009)。

b) 血清中 IL-6 の精神行動面の異常に対する影響は中枢性炎症を介さない、

本研究では、末梢性 IL-6 レベルと中枢性 IL-6 レベルの間に有意な関連は認められず、PET によるグリア細胞活性の指標との関連も確認されなかった。これらの所見は、IL-6 が BBB の透過性変化や脳室周囲器官を経由して中枢へ到達するというメカニズムではなく、BPSD との関連が中枢のグリア活性とは独立していることを示唆している。末梢免疫と脳を結ぶ別の経路として、神経性伝達経路が挙げられる (Quan and Banks, 2007)。この経路では、迷走神経のような一次求心性神経が病原関連分子パターンやサイトカインによって刺激され、孤束核や視床下部などへ信号が伝達される (Dantzer ら, 2000)。しかし、BPSD の病因において IL-6 のみが選択的に関与している理由は依然として明らかではない。

近年注目されている「腸内細菌-脳軸 (gut-microbiota-brain axis)」は、腸内細菌と脳との間で相互作用が行われ、宿主の生理機能、恒常性、発達、代謝に影響を与える複雑な通信ネットワークである (Sommer and Bäckhed, 2013; Kelly ら, 2016; Fung ら, 2017)。微生物叢の状態が行動に一貫した影響を与えるというエビデンスも増えており (Tillisch ら, 2013; Dinan and Cryan, 2016; Foster, 2016)、IL-6 が腸内細菌を介して行動や心理状態に影響を与えている可能性がある。実際、ある動物実験では、末梢性 IL-6 が社会的敗北ストレス後のうつ様行動に関与しており、抗 IL-6 受容体抗体による抗うつ作用に腸内細菌が関与している可能性が報告されている (Zhang ら, 2017)。このように、末梢性 IL-6 の増加および腸内環境の変化が、BPSD の病態における重要な因子である可能性が示唆される。

c) まとめ

結論として、AD 患者において、血漿中の IL-6 レベルは BPSD と有意に関連している一方で、CRP や他の炎症性サイトカインには関連が認められなかった。また、末梢性 IL-6 と中枢性 IL-6 レベル、あるいは脳内のグリア活性との間に関連は見られなかった。これらの結果は、末梢性 IL-6 の上昇が BPSD に影響を与えることを示唆しており、その影響は中枢神経系の免疫機構とは独立している。今後は、末梢免疫細胞の BPSD 進行における重要性を確立し、腸内細菌-脳軸のような中枢神経系とは異なる機序を解明することで、新たな治療法の開発が期待される。以上の結果は現在、投稿中である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. ● **Yasuno F**, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Trait-anxiety and glial-related neuroinflammation of the amygdala and its associated regions in Alzheimer's disease: A significant correlation. *Brain Behav Immun Health*.2024;38:100795.
2. ● **Yasuno F**, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*.2023;114:214-220.
3. ● **Yasuno F**, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*. 2023;23(1):126-135.
4. ● **Yasuno F**, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100549.
5. ● **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;22:445-452.
6. ● **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.

2. 学会発表

1. **安野 史彦**, 木村 泰之, 小縣 綾, 阿部 潤一郎, 南 博之, 南 ひかる, 二橋 尚志, 服部 沙織, 下田 信義, 春日 健作, 池内 健, 武田 章敬, 櫻井 孝, 伊藤 健吾, 加藤 隆司
AD の扁桃体とその関連領域における神経炎症と不安: 生体内 PET イメージング研究第 43 回日本認知症学会 2024/11/21 郡山
2. **安野 史彦**, 渡邊 淳, 木村 泰之, 山内 夢叶, 小縣 綾, 阿部 潤一郎, 南 博之, 二橋 尚

志, 横井 克典, 服部 沙織, 下田 信義, 春日 健作, 池内 健, 武田 章敬, 櫻井 孝, 伊藤 健吾, 加藤 隆司 アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について 第 39 回日本老年精神医学会 2024/7/12 札幌

3. **Yasuno F**, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T Biomarkers of Glial Activation Related to Neuroinflammation. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 2023/6/14 Yokohama
4. **安野 史彦**, 木村 泰之, 小縣 綾, 阿部 潤一郎, 南 博之, 南 ひかる, 二橋 尚志, 服部 沙織, 下田 信義, 春日 健作, 池内 健, 武田 章敬, 櫻井 孝, 伊藤 健吾, 加藤 隆司 アルツハイマー型認知症での認知機能低下とミクログリア活性化 PET イメージング研究 第 38 回日本老年精神医学会 2023/10/13 東京
5. **安野 史彦**, 渡邊 淳, 木村 泰之, 山内 夢叶, 小縣 綾, 阿部 潤一郎, 南 博之, 二橋 尚志, 横井 克典, 服部 沙織, 下田 信義, 春日 健作, 池内 健, 武田 章敬, 櫻井 孝, 伊藤 健吾, 加藤 隆司 アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について 第 42 回日本認知症学会 2023/11/24 奈良
6. **安野史彦**: 教育歴などの modifiable 要因と認知予備能: 第 37 回 日本老年精神医学会 (ア) 第 41 回 日本認知症学会学術集会 シンポジウム 2022/11/25 東京
7. **安野史彦**, 南ひかる, 南博之: 出生季節とアルツハイマー型認知症の病理に対する脆弱性の関係について: 第 37 回 日本老年精神医学会: 第 41 回 日本認知症学会学術集会 2022/11/26 東京
8. **安野史彦**, 木村泰之, 小縣綾, 阿部潤一郎, 南博之, 二橋尚志, 横井克典, 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 渡邊淳, 池内健, 武田章敬, 櫻井孝, 伊藤健吾, 加藤隆司
9. **安野史彦**, 木村泰之, 小縣綾, 阿部潤一郎, 南博之, 二橋尚志, 横井克典, 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 渡邊淳, 池内健, 武田章敬, 櫻井孝, 伊藤健吾, 加藤隆司 神経炎症と認知症アジテーション症状との関係: 第 37 回 日本老年精神医学会, 第 41 回 日本認知症学会学術集会 2022/11/26 東京
10. **安野史彦**, 渡邊淳, 木村泰之, 山内夢叶, 小縣綾, 阿部潤一郎, 南博之, 二橋尚志, 横井克典, 服部沙織, 下田信義, 春日健作, 池内健, 武田章敬, 櫻井孝, 伊藤健吾, 加藤隆司: 神経炎症を推定可能な血液バイオマーカーに関する研究 (優秀演題発表賞受賞): 第 44 回生物学的精神医学会/第 32 回神経精神薬理学会/第 52 回臨床精神神経薬理学会/第 6 回精神薬学会: 合同年会 2022/11/4 東京

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