

長寿医療研究開発費 平成 28 年度 総括研究報告

高齢者における認知症や脳血管障害の発症に脳小血管病が関与する  
臨床的意義の解明に関する研究 (28-15)

主任研究者 佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

## 研究要旨

高血圧や糖尿病も認知症のリスクであり、その機序に脳小血管病やアミロイドベータ蓄積との関連が示唆されている。本研究では、①血管機能検査などを用いた認知症のリスク因子解析、②アミロイド関連バイオマーカーと白質病変との関連の解析、③拡散テンソル画像などの MRI 新規撮像法を用いた白質解析、等を計画し、画像診断学や血管生理学、生化学、高齢者医学、神経内科学など多彩な視点から、分担して脳小血管病の解明を目指す。

主任研究者

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 副センター長

分担研究者

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

荒木 厚 東京都健康長寿医療センター 内科総括部長

苅尾 七臣 自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門 教授

北川 一夫 東京女子医科大学 医学部神経内科学 教授

神崎 恒一 杏林大学 医学部高齢医学 教授

塩川 芳昭 杏林大学 医学部脳神経外科 教授

富本 秀和 三重大学 医学部神経病態内科学認知症医療学 教授

八木田佳樹 川崎医科大学 脳卒中医学 教授

## A. 研究目的

**目的：**認知症と脳血管障害の共通のリスク因子である脳小血管病の病態解明

**必要性：**高齢化社会の到来に向けて、認知症と脳卒中（脳血管障害）への対策は医学的・社会的に重要である。その共通基盤である脳小血管病の病態を解明し、進展予防につながるメカニズムを解明することで治療応用に発展しうる。また、脳小血管病は糖尿病やフレイル、老年症候群との関連も示唆されており、脳小血管病の病態解明によって、様々な研究テーマへの知見の応用も可能である。

**特色：**本研究班は、神経内科学（北川・冨本）、脳卒中学（八木田）、脳神経外科学（塩川）、老年内科学（神崎・櫻井）、糖尿病学（荒木）、循環器内科学（苅尾）など、多方面のエキスパートを分担研究者に迎えている点が特徴である。多方面からの新しい研究視点を持つことで、脳小血管病の病態を多面的に解明し、新しい研究成果が期待できる。

**独創的な点：**①認知症に関連するバイオマーカーの脳小血管病患者での解析、②拡散テンソル画像や大脳白質病変定量ソフトなどを用いた大脳白質病変の解析、③アミロイド血管症を背景にした脳血管障害や認知機能障害の解明、などのテーマに新規性がある。脳卒中学と認知症学のクロスオーバーによって、新機軸での研究推進が期待できる。

## B. 研究方法

（1）研究班員の専門領域で研究テーマを以下のように分担し、各施設で研究を実施した。得られた研究結果を解析し、脳小血管病の解明につながる糸口とする。

- ① 認知症のリスク因子の解析（荒木、苅尾、神崎、櫻井、佐治、冨本）
- ② バイオマーカーと脳小血管病との関連の解析（北川、佐治、八木田）
- ③ MRI を用いた白質解析（櫻井、塩川、冨本）\*研究者五十音順

（2）脳小血管病と心房細動に関する多施設共同研究を研究班の基盤を活用して計画する。心房細動は脳小血管病に関連し、認知機能障害のリスクとなりうるため、これを解明する。

（倫理面への配慮）

<臨床研究>厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従う。

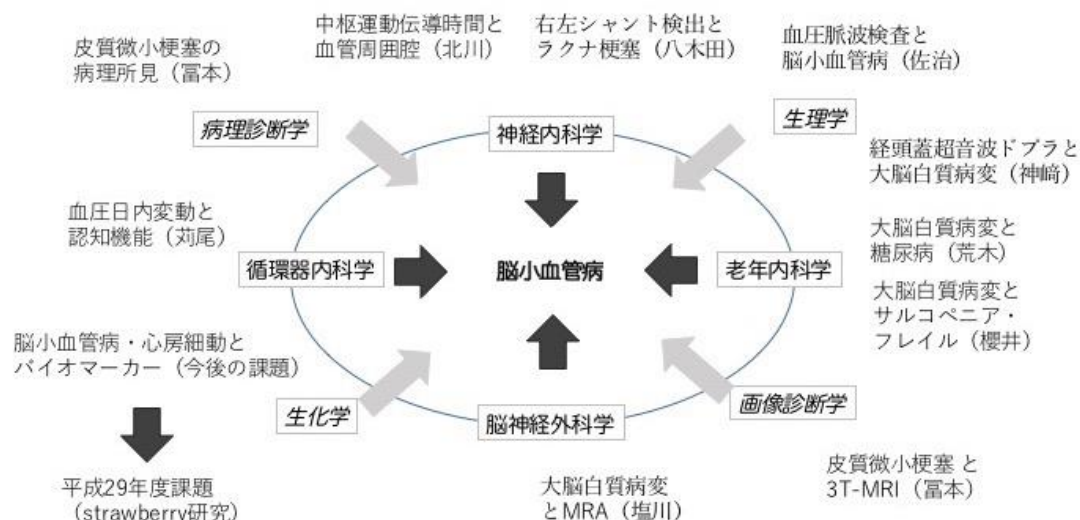
- ① 個人情報保護：患者データは連結可能匿名化して情報管理者が保存する。
- ② 対象者の不利益：本研究は観察研究であり、研究参加による危険性は特にない。

- ③ 説明と理解（インフォームド・コンセント）：倫理委員会で承認されたプロトコールに従って被検者に説明して、被検者の自由意思に基づいた同意を文章で得る。認知症患者を対象とする場合は代諾者（スタディパートナー）にも説明し同意を得るようにする。
- ④ 個人情報保護：患者データは連結可能匿名化して情報管理者が保存する。
- ⑤ 実験、およびデータの品質管理：本試験の実施、および完全性、正確性、信頼性を保証するために、(1)被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認するため、回収された症例のデータの記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に文書で依頼する。(2)また必要に応じてモニタリングを実施することもある。

### C. 研究結果

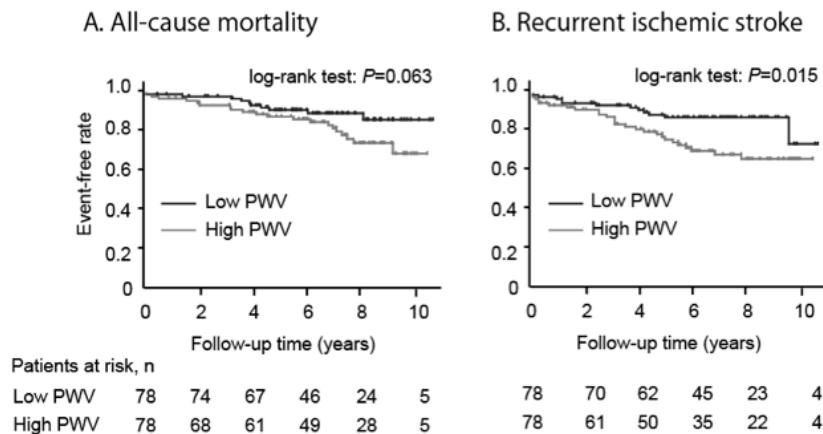
#### 【本研究班の研究課題と脳小血管病との関係図】

主任・分担研究者の研究課題と脳小血管病の関係を図示した。各研究課題の概要・研究成果は分担研究報告としてまとめている。また、班全体の取り組みとして、脳小血管病と心房細動、バイオマーカーの関連について解明すべく、多施設共同研究（strawberry 研究）を計画した。関係図では「循環器内科学」と「生化学」の空欄を埋める研究課題になる。



#### 【主任研究者の担当課題】

データ解析が終了し、論文を投稿し英文誌に受理された。既存データの解析から、ラクナ梗塞・Branch atheromatous disease (BAD)患者において、年齢、性別、収縮期血圧で調整してもPWV高値は将来の脳梗塞再発を予測しえた（図1, Saji N, et al. Hypertens Res. 2017）。また、神経徴候悪化などの臨床徴候や患者予後とバイオマーカー、PWVは密接に関連していた（論文作成中）。これらの今までの研究で得られた知見を総合し、英文総説にまとめた（Saji N, et al. Pulse. 2015, Geriatr Gerontol Int, 2015）。



(図 1 : PWV 高/低値と全死亡・脳梗塞再発についての Kaplan・マイヤー曲線)

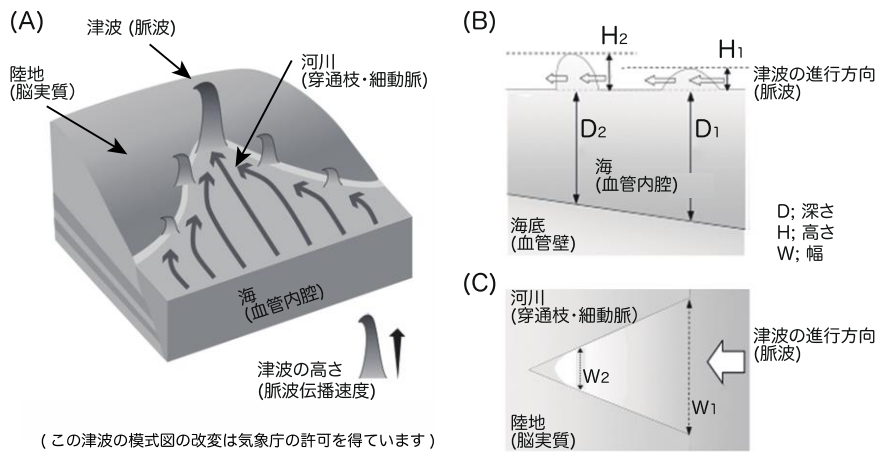
【研究班としての取り組み】日本医療研究開発機構の研究助成によって、国立長寿医療研究センターが主幹施設となってオレンジレジストリシステムを構築した。その概要をまとめて論文にした (Lancet Neurol. 2016)。オレンジレジストリと、この班研究の基盤を応用した心房細動と脳小血管病に関する新しい多施設共同研究の概要をまとめ、研究体制を構築した (レジストリデータに基づいた経口抗凝固薬を適切に選択するための研究 : strawberry 研究)。倫理・利益相反委員会での審査を通過し、UMIN への登録、症例登録システムの構築、データベースを整備して、症例登録準備段階である (図 2)。平成 29 年度から具体的に患者登録を開始する。



(図 2 : 研究ホームページ : <http://www.sb-system.jp/strawberry/index.html>)

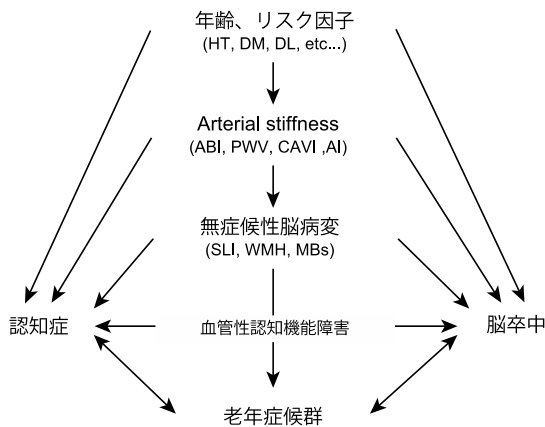
## D. 考察と結論

【研究のまとめ】近年の研究から、加齢や高血圧以外にも、arterial stiffness（細動脈硬化、細動脈の血管硬化）が白質病変など脳小血管病のリスク因子となることが判明してきた。arterial stiffnessはPWVや、CAVIなどによって示され、心血管イベントや脳卒中の危険因子になる。PWVが脳実質損傷と関連する機序には、血管内皮障害が重要な役割を担っていると考えられているが、一つの仮説機序として「津波モデル」を提唱した（図3）。



(図3：津波モデルの概要)

かつては、「認知症」と「脳卒中」は別の概念の疾患として捉えられていたが、血管性認知症の病態解明も進み、認知症と脳卒中が比較的近い関係にあることが分かってきた。そして、共通のリスク因子として脳小血管病が認知症や脳卒中の発症に関わると考えられている。血管性認知症の病態はvascular cognitive impairmentであり、また、老年症候群という高齢化社会の到来をふまえた疾患概念も提唱されるようになった（図4）。



(図4：arterial stiffnessと疾患との関連概念図)

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saji N, Sakurai T. Geriatr Gerontol Int. 2017;Apr;17 Suppl 1:75-76.
2. Saji N, Murotani K, Shimizu H, et al. Hypertens Res. 2017;40:371-375.
3. Saji N, Kimura K, Tateishi Y, et al. J Thromb Thrombolysis. 2016;42:453-62.
4. Saji N, Sakurai T Suzuki K, et al. Lancet Neurol. 2016;15:661-662.
5. Saji N, Toba K, Sakurai T. Pulse. 2015;3:182-189.
6. Saji N, Ogama N, Toba K, Sakurai T. Geriatr Gerontol Int. 2015;15 (Suppl. 1):17-25.
7. Sugimoto T, Saji N, Sakurai T, et al. J Alzheimers Dis. 2016, inpress.
8. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Eur Neurol. 2016;76:167-174.
9. Sugimoto T, Ono R, Saji N, Sakurai T, et al. Curr Alzheimer Res. 2016;13:718-726.
10. 佐治直樹、島田裕之、櫻井 孝、他. Medical Science Digest 2016;42(14):670-673.
11. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、他. 血圧. 2016;4:37-40.
12. 佐治直樹、荒井秀典、櫻井 孝、他. 日本臨牀 認知症と類縁疾患. 2016;74:505-509.

2. 学会発表

1. Saji N, et al. The 2<sup>nd</sup> European Stroke Organisation Conference 2016, Barcelona.
2. 佐治直樹、他. 第57回日本神経学会学術集会 2016年 神戸.

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