

アミロイド陽性または陰性の認知機能正常者およびMCIにおける脳局所糖代謝と体重減少
および体組成の変化に関する研究（28-32）

主任研究者 杉本 大貴 国立長寿医療研究センター 特任研究員

研究要旨

アルツハイマー病患者(Alzheimer Disease: AD)において体重減少がしばしば認められ、体重減少は疾患の重症度やその後の進行の速さに関連する。体重減少の要因は食欲・食事摂取量の低下、身体活動量の減少など多岐にわたるが、近年では、脳の萎縮や脳の局所糖代謝などADに関連した因子が背景にあることが示唆されている。

我々は、アミロイド陽性のADおよび軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)とアミロイド陰性の認知機能正常者(Cognitive Normal: CN)では、BMIや腹囲などの体格指標と脳の局所糖代謝が関連する部位が異なることを明らかにした。しかし、ADにおける体重減少は、ADと診断される数年前から生じていることが知られており、より早期の段階に焦点を当てた検討が必要である。そこで本研究は、アミロイド陽性CN、MCIとアミロイド陰性CN、MCIにおいて、体重減少および体組成の変化と脳局所糖代謝の関連性を縦断的に検討することである。研究期間は3年間とし、登録時にアミロイドイメージング、毎年FDG-PET、MRI、神経心理検査、高齢者総合機能評価、血液検査をおこなう。2群間における体重および体組成の変化の違いを明らかにすると共に、脳の局所糖代謝が体重減少や体組成の変化に影響を与えているかを明らかにする。

主任研究者

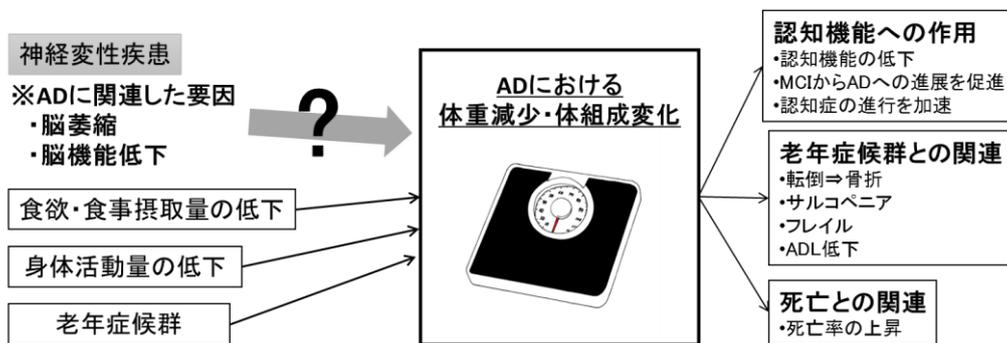
杉本 大貴 国立長寿医療研究センター 特任研究員

A. 研究目的

本研究は、アミロイド陽性 CN、MCI とアミロイド陰性 CN、MCI において、体重減少および体組成の変化と脳局所糖代謝の関連性を縦断的に検討することである。

具体的には以下の課題を検証する。

1. アミロイド陽性または陰性の CN、MCI における体重、体組成の経時的変化を明らかにする。また、それらに付随する認知機能や身体機能の変化について明らかにする。
2. アミロイド陽性または陰性の CN、MCI における体重および体組成の変化と脳局所糖代謝との関連性を明らかにする。



B. 研究方法

1) 全体計画

1. 研究期間：2016年倫理委員会承認後～2019年3月
2. 実施場所：国立長寿医療研究センター（研究所1階：PET室、第1MRI室、病院：もの忘れセンター）
3. 研究デザイン：本研究は非ランダム化、前向き観察研究であり、横断的にも随時解析をおこなう。
4. 対象：MULNIAD projectに参加している健康高齢ボランティアおよびもの忘れセンターの外来通院患者を対象とする。PiB陽性のCNおよび陰性CNは基本的にMULNIAD projectに参加している健康高齢ボランティアとする。また、PiB陽性MCIおよび陰性MCI患者はもの忘れセンターの外来受診者を中心に募集する。
5. 研究体制：本研究はもの忘れセンター、櫻井孝医師および脳機能画像診断開発部の伊藤健吾医師、中村昭範医師、加藤隆司医師の協力のもとに遂行する。外来患者における測定項目は基本的に外来診療のルーチンで測定しているものとし、測定は主任研究者のほかに医師、看護師、臨床心理士に依頼する。PiB-PET、FDG-PET、MRIはMULNIAD projectの測定方法に則り、脳機能画像診断開発部の先生方に依頼する。

2) 年度別計画

【平成 28 年度】対象者の登録および評価

対象者の登録

平成 28 年度は選択基準に基づき、対象者の登録およびベースライン時の評価をおこなう。対象者の登録は、基本的に MULNIAD project に参加しているものとする。目標登録者数は、認知機能正常者約 150 名、MCI 約 70 名である。PiB 陽性率は ADNI、J-ADNI の先行研究より認知機能正常者で約 20%、MCI で 60%とされる。また、フォローアップのドロップ率を 75%と設定すると、予想される PiB 陽性 CN および PiB 陽性 MCI が約 40 名となり、統計学的検討が可能になると考えられる。

登録時の評価

測定項目を以下に示す。

a) Amyloid imaging

MULNIAD project の研究に準じ、初回登録時に行なう。

PIB(11C-labeled Pittsburgh Compound-B)-PET

b) Functional imaging and Anatomical imaging

18F-FDG-PET、高精度 VBM 用の T1 強調画像

MULNIAD project の研究に準じ、毎年行う。

c) 身体計測指標および身体組成

身長、体重、腹囲を測定。

$BMI[\text{体重}(\text{kg})/\text{身長}(\text{m})^2]$ 、 $\text{腹囲身長比}[\text{腹囲}(\text{cm})/\text{身長}(\text{cm})]$ を算出。

体脂肪率、骨格筋量をバイオインピーダンス法にて測定(MC-180,TANITA)。予測骨格筋量[Skeletal muscle mass index; SMI: 四肢骨格筋量(kg)/身長(m)²]を算出。

c) 神経心理学的検査

MMSE, the cognitive subscale of the Alzheimer' s Disease Assessment Scale:

ADAS-cog, Frontal Assessment Battery: FAB, Raven' s Colored Progressive

Materices: RCPM, Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R を評価。

d) 高齢者総合機能評価: 老年症候群、転倒歴、転倒スコア、抑うつ症状、食欲、日常生活自立度、基本的日常生活活動能力 (Barthel Index)、手段的日常生活活動能力

(Lawton Index)、行動心理症状(Dementia Behavior Disturbance Scale)、意欲

(Vitality index)、社会的背景、既往歴、喫煙歴、飲酒歴、服薬、身体機能検査 (握力、Timed Up and Go test, 歩行速度、片脚立位時間)

e) 血液検査: もの忘れセンターでルーチンに行っている一般検査に加え、CRP、IL-6 等の炎症性マーカーやレプチン、アディポネクチン等のアディポサイトカインを外注して行う。

【平成 29 年度】 ベースライン時の横断解析および 1 年後再評価

平成 29 年度はベースライン時のデータの横断解析およびアミロイドイメージングを除いたベースライン時と同様の項目を再評価し縦断的データベースを作成する。

1. PiB 陽性 CN,MCI と PiB 陰性 CN,MCI の 2 群間比較
2 群間における身体計測指標および身体組成、またその他測定項目の比較を、データの正規性に応じて対応のない t-検定または Kruskal-Wallis 検定、 χ^2 検定を用いて比較する。
2. 身体計測指標および身体組成と局所脳糖代謝の関連性
各身体計測指標と身体組成と脳局所糖代謝との関連性を Statistical parametric mapping (SPM) をもちいて一般線形モデルにより検討する。

【平成 30 年度】 縦断解析、2 年後の再評価、論文執筆を行う。

1. PiB 陽性 CN,MCI と PiB 陰性 CN,MCI の 2 群間比較
身体計測指標と身体組成の変化量を 2 群間で対応のない t-検定にて比較。また、死亡率と関連するとされる年間 4%以上の体重減少を認めた対象者の割合を χ^2 検定にて比較する。
2. 身体計測指標および身体組成と局所脳糖代謝の関連性
各群において身体計測指標と身体組成の変化とベースライン時における脳局所糖代謝との関連性 SPM をもちいて一般線形モデルにより検討する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り企画され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認の下に行われる。

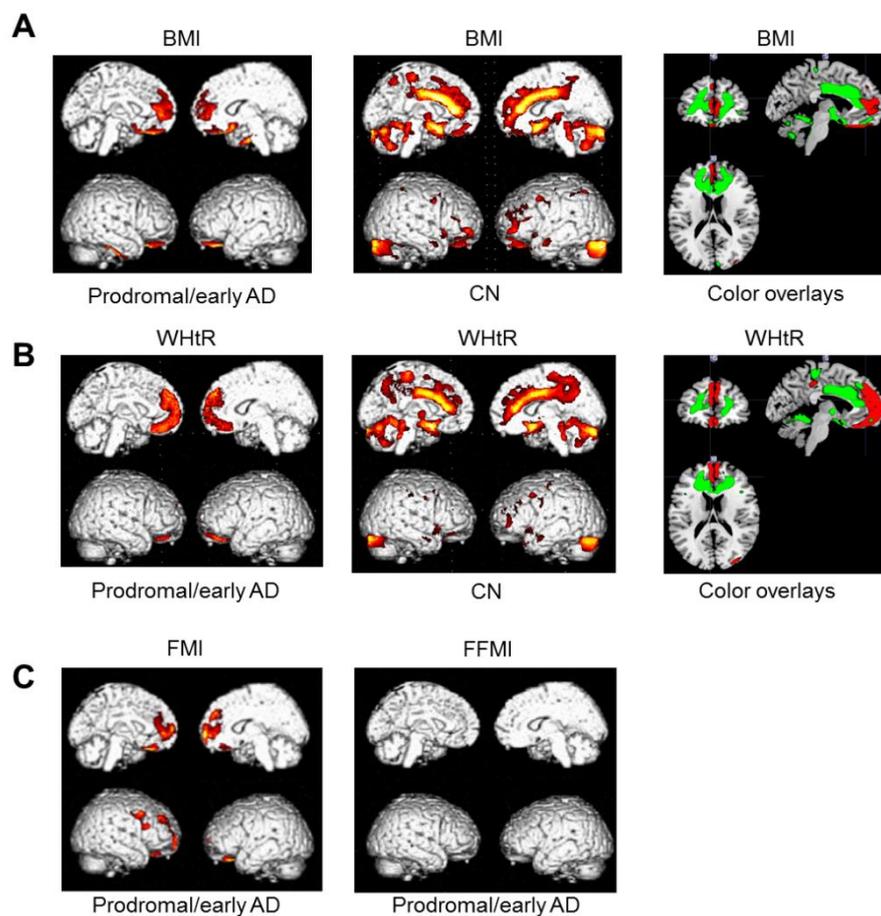
研究対象者に対し、研究主旨と方法の説明を十分に行う。そして参加者が内容をよく理解したことを確認のうえで、本調査への参加について、自由意思による同意を文書で得るものとする。同意はいつでも任意に撤回できる。

個人情報保護法に則り、参加者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データはすべて個人情報を切り離し、匿名化された ID 管理のもとに行い、研究目的以外で使用しない。

本研究にて得られたデータは、匿名化したうえで集計、解析し、論文・学会発表等に使用する。

C. 研究結果

(1) ベースライン時の測定データから横断的解析を行い、これまで得られていたアミロイド陽性のAD及びMCI (prodromal/early AD)とCNでは、BMIや腹囲身長比(WHtR)などの体格指標と脳の局所糖代謝が関連する部位が異なることに加えて(図1A,B)、AD,MCIにおける脳局所糖代謝は体組成の中でも脂肪量の指標であるFat mass index(FMI)と関連を認め、除脂肪量の指標であるFree fat mass index(FFMI)とは関連を認めなかったことを明らかにした(図1C)。ADにおける体重減少においては、脂肪量の減少が重要な役割を担っている可能性を示唆する結果であった。この結果については、国内学会と国際学会で発表を行い(学会発表欄参照)、論文をJournal of Alzheimer's Diseaseへ投稿し2017年5月現在査読後、修正中である。



(図1：局所脳糖代謝と栄養状態の関連性)

本研究は、平成29年度より主任研究者が日本学術振興会特別研究員DC2に内定したため、長寿医療研究開発費の受給を辞退した。

D. 考察と結論

【研究のまとめ】本研究は、アミロイド陽性 MCI 及び AD 患者において、脳局所糖代謝と栄養状態との関連性について検討した。アミロイド陽性の MCI 及び AD と CN では、栄養状態と関連する脳の部位が異なることが示され、AD における体重減少は脳の機能低下による可能性が示唆された。さらに、体組成に着目すると、除脂肪量の指標である FFMI ではなく脂肪量の指標である FMI が脳局所糖代謝と関連しており、AD における体重減少においては脂肪量の減少が重要な役割を果たしている可能性が考えられた。しかしながら、本研究は横断的検討であり脳局所糖代謝と栄養状態の関連性の因果関係について言及できない。今後は、アディポサイトカインや炎症性サイトカインなどを考慮した縦断的検討が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T.

Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res* 13(6):718-26. 2016.

- 2) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T.

Sarcopenia is associated with impairment of activity of daily living in Japanese patients with early-stage Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016 In press.

2. 学会発表

- 1) Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Ito K, Toba K,

Sakurai T. MULNIAD study group. Altered regional cerebral glucose metabolism in patients with prodromal and early Alzheimer's disease associated with nutritional status. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC2016)* 2016/7/23.

- 2) 杉本大貴、中村昭範、岩田香織、佐治直樹、新畑 豊、加藤隆司、伊藤健吾、鳥羽研二、櫻井 孝. アミロイド陽性 MCI および AD 患者とアミロイド陰性認知機能正常者におけるやせと脳局所糖代謝の変化. 第 58 回日本老年医学会学術集会

(2016.6.8-10. 金沢)

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