

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

レビー小体病における preclinical/prodromal 期からの自然歴解明とバイオマーカー開発
(28-8)

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

研究要旨

本研究では、レビー小体病（レビー小体型認知症およびパーキンソン病）における preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目的としている。そこでレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査によってレビー小体病でみられる非運動症状の有無を解析した。並行して、prodromal 期からの病態進行の自然歴を解明するため、MCI レジストリを活用して本研究の対象となる被験者募集も行った。レビー小体病患者の血清サンプルの網羅的メタボローム解析では、尿酸の上流物質である Hypoxanthine がレビー小体病患者群で有意に低下していた。またレビー小体病患者とのうつ症状との関連が示唆される結果も得られた。健康診断受診者においては、質問紙の回答内容から自律神経機能障害や REM 睡眠行動異常が疑われる者が認められ、レビー小体病の診断を受けていない健康診断受診者のなかに、レビー小体病の有リスク者 (at risk) が存在する可能性が強く示唆された。今後はさらにサンプル数を増やしてレビー小体病における代謝変化の全体像を明らかにするとともに、レビー小体病の有リスク者において同様の解析を行っていきたいと考える。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部長

勝野 雅央 国立長寿医療研究センター 名古屋大学大学院医学系研究科（教授）

A. 研究目的

レビー小体型認知症は変性性認知症の中で20~40%程度を占めると推定され、アルツハイマー病に次いで頻度の多い認知症である。レビー小体型認知症では、変動する認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソニズムなどの合併を特徴とする。その病態はパーキンソン病と大きく共通しており、 α シヌクレインの細胞内異常蓄積（レビー小体）やミトコンドリア機能障害により大脳（とくに後頭葉）および脳幹の機能低下を来たすことが本疾患の中心的病態と考えられている。そのため、レビー小体型認知症とパーキンソン病の両者を併せてレビー小体病と呼ぶことが多い。

レビー小体病では、神経症状の発症数年以上前から便秘、排尿障害、低血圧などの症状がみられることが後方視的研究において示唆されており、アルツハイマー病と同様に認知機能低下の発症前から α シヌクレインの蓄積を初めとする分子病態が進行していることが想定されている。しかし、リスク因子や発症前の進行に関する研究は、アルツハイマー病に比べレビー小体病では大きく遅れている。その重要な要因のひとつはレビー小体病に特異的なバイオマーカーが確立されていないことである。髄液中アミロイド β やタウなどが発症前病態の把握に有用なアルツハイマー病とは異なり、髄液ないし血清 α シヌクレインなどはレビー小体病の早期診断マーカーとしての妥当性を欠くことが指摘されている。また、血清尿酸値が高値であるとレビー小体病の発症リスクが低くなること、および疾患の進行速度が遅くなることが過去の研究において明らかにされているが、尿酸以外に現在レビー小体病のバイオマーカーとして確立している測定可能な因子はほとんどない。このことは、レビー小体病の早期病態を解明するためには新規のバイオマーカーの確立とそれを用いた定量的、前向き研究が必要であることを意味している。

そこで、本研究では健康診断やレジストリ研究データと臨床データとの連結という他の研究にはないリソースを用い、preclinical/prodromal 期からの病態進行の自然歴を明らかにしつつ、生化学的解析により新規バイオマーカーを同定することで、レビー小体病の早期発見・早期治療により認知症克服へ向けた基盤を提供することを目指している。

B. 研究方法

①preclinical/prodromal 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータを後方視的に収集するとともに、高山久美愛病院およびだいでうクリニックにおける健康診断受診者に対する質問紙を用いた調査により、レビー小体病の非運動症状の有無を解析した。また、国立長寿医療研究センターで構築しているMCI レジストリ（ORANGE-MCI）においてレビー小体病を発症した患者でもデータを後方視的に収集することを計画した。

②レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

名古屋大学と共同して、レビー小体病患者から得られた血清サンプルについて、網羅的メタボローム解析を行った。また対照として疾患のない健常コントロールの血清サンプルについても同様の解析を行った。これらの解析に利用した血清サンプルは、国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院から収集されたものである。

(倫理面への配慮)

患者の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関わる倫理指針」を遵守した。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は実施されている。

C. 研究結果

①preclinical 期からの自然歴解明

国立長寿医療研究センター、名古屋大学およびその関連病院に通院中のレビー小体病患者が過去に受診した健康診断のデータや神経症状の経時的データ、各種血液検査結果などの収集を行うため、臨床研究の研究計画書および研究対象者への説明文書を作成した。この研究計画書と説明文書をもとに、名古屋大学では倫理委員会の審議を経て2016年10月25日付で承認が得られ、国立長寿医療研究センターにおいても倫理・利益相反委員会を経て、2016年12月13日付で承認が得られた。ただその後、2017年5月30日に施行された個人情報保護法の改正に伴って改訂された人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に対応すべく研究計画書と説明文書を改訂し、国立長寿医療研究センターでは2017年6月に開催された倫理・利益相反委員会において審議が行われ、7月19日付で承認が得られた。なお、高山久美愛厚生病院では倫理委員会の審査を経て、2017年2月9日に承認が得られている。承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得が進められた。2018年3月末の時点で、名古屋大学で25名（パーキンソン病9例、レビー小体型認知症4例、健常者12例）、久美愛厚生病院で22名（パーキンソン病22例）、長寿医療研究センター4名（レビー小体型認知症4例）の研究対象者から同意が取得され、研究計画書に従い各種検体や情報の収集が進められている。

Preclinical 期からの自然歴解明のため、定期的健康診断の受診者4411名（男性2451名、女性1960名）に対し、PASE、SCOPA-AUT日本語版、RBDSQ-J、SAOQ、BDI-II、JESSを盛り込んだレビー小体病のprodromal 症状に関するアンケートを配布し、回答を収集した。

その結果、受診者の年齢は 51.05 ± 10.36 歳 (20~87 歳) で、PASE (身体活動量) は 134.33 ± 83.48 、SCOPA-AUT (自律神経障害) は 4.96 ± 4.19 、SAOQ (嗅覚障害) は $96.57 \pm 10.48\%$ 、RBDSQ (レム睡眠行動障害) は 2.13 ± 2.08 、BDI-II (うつ) は 6.99 ± 6.64 、ESS (日中の眠気) は 8.01 ± 4.43 であった。日本人健常者において、身体活動量は女性で高く、自律神経障害、うつ、日中の眠気は女性に優位、嗅覚障害とレム睡眠行動障害は男性に優位であることが示された。この中から、50 歳以上かつ自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動障害のうち 2 つ以上で平均 $\pm 1SD$ 以上の異常を示す者 200 名 (男性 142 名、女性 58 名) を同定した。このハイリスク群では、SCOPA-AUT は 12.15 ± 4.93 、SAOQ は $85.38 \pm 19.71\%$ 、RBDSQ は 4.86 ± 2.38 、BDI-II は 11.81 ± 7.96 、ESS は 9.66 ± 4.62 であった。これらの数値は同時に収集したレビー小体病患者のデータとほぼ同等であり、高齢で複数の非運動症状を有する健診受診者がレビー小体病のハイリスク者であることが示唆された。

②prodromal 期からの自然歴解明

MCI レジストリに登録されたレビー小体病患者においても①と同様のデータ収集やバイオサンプルの収集、保管などを行うため、レジストリの構築作業を進めた。2018 年 3 月末時点で、長寿医療研究センターでは 247 名の被験者 (MCI もしくは軽度認知症) から同意が取得され、データベース (CITRUS) へのデータ入力が進められている。うち MCI に相当する 1 名から本研究に関する同意が取得され、各種検体や情報の収集が行われている。今後は、近日中に実装予定の CITRUS の検索機能を活用して、効率的な登録候補の情報収集を行い、同意取得者の増加を目指す予定である。

③レビー小体病患者におけるバイオマーカー開発

①でも述べたように、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が行われ承認が得られた説明文書を用いて、レビー小体病患者やコントロールとなる健常者への同意取得を進め、血清サンプルを収集した。

レビー小体病患者 31 例 (レビー小体型認知症 6 例、パーキンソン病 25 例) および健常コントロール 9 例の空腹時血清を用い、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) のカチオンモード、アニオンモードによる測定を実施した。

その結果、203 (カチオン 136, アニオン 67) のピークが検出された。パーキンソン病患者血清と健常者の血清において、1-Methylnicotinamide、Asp、Cysteine glutathione disulfide、Hypoxanthine、N-Acetyllysine、Paraxanthine、Pyruvic acid、Taurine などの代謝物質で有意差を認めた。このうち Hypoxanthine、N-Acetyllysine、Paraxanthine、Taurine の 4 種については、レビー小体型認知症患者でも有意差を認めた。

D. 考察と結論

本研究では、健康診断受診者において、質問紙の回答内容から自律神経機能障害や REM 睡眠行動異常などレビー小体病における非運動症状を複数有すると思われる 50 歳以上の者が 200 名（全受診者の約 4.5%）存在した。このことは、レビー小体病の診断を受けていない健康診断受診者のなかに、レビー小体病の有リスク者（at risk）が存在する可能性を強く示唆している。

また本研究で施行されたメタボローム解析において、Hypoxanthine、N-Acetyllysine、Paraxanthine、Taurine などの代謝物質でレビー小体型認知症とパーキンソン病両者と健常群との間で有意差を認めた。Taurine は中枢神経系の neurotransmitter の一種で、うつ病との関連も指摘されており、レビー小体病患者とのうつ症状との関連が示唆された。また尿酸は抗酸化作用によってパーキンソン病に防御的に働くことが疫学的に知られているが、今回の解析において尿酸の上流物質である Hypoxanthine のレベルにおいて、レビー小体病患者群で低値を示していた。

今後、各代謝物の発現量と運動症状・非運動症状の重症度の相関を解析することにより、レビー小体病の種々の症状と代謝変化の関連を明らかにすることができると考えられる。もしこれらの代謝変化が、アルツハイマー病における髄液中アミロイド β やタウなどのようにレビー小体病の早期診断マーカーとして有望であるようなら、レビー小体病の既知のリスクを有するも神経症状が出現していないハイリスク者に対し、同様の解析を行っていききたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 鈴木啓介、新畑豊、鷺見幸彦. アルツハイマー病治療薬の展望 治験中の薬剤や根治治療薬の展望. 認知症の最新医療. 2017, 7(4), 205-209.
2. 鈴木啓介、新畑豊、鷺見幸彦. 認知症治験の難しさ—種々の治験の失敗からわかること. 臨床精神薬理. 2018. 21(1), 77-84.
3. 櫻井孝、佐治直樹、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二. 【わが国で行われている認知症に対する多施設共同調査・研究 Up to date】 オレンジレジストリ MCI レジストリを中心として. 老年精神医学雑誌. 28(10): 1079-1086, 2017

2. 学会発表

1. 佐治直樹、櫻井孝、島田裕之、鈴木啓介、武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二. 多施設共同研究における高齢者総合機能評価の実践：オレンジレジストリ研究. 第 59 回日本老年医学会学術集会, 名古屋, 2017. 6. 15
2. 鈴木啓介、伊藤健吾、千田一嘉、佐藤弥生、平島学、山田和正、川影美千代、田中誠也. 臨床研究の研究計画書および説明文書における倫理指針の遵守状況と臨床研究相談の有用性. 第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 IN 名古屋, 名古屋, 2017. 9
3. 本田愛、中村昭範、加藤隆司、新畑豊、岩田香織、倉坪和泉、菅原通代、山脇望美、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group. 高齢者の認知機能の経時変化に余暇活動と身体活動が与える影響. 第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 IN 名古屋, 名古屋, 2017. 9
4. 本田愛、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、新畑豊、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group. 高齢者の記憶機能に余暇活動と身体活動が与える影響：縦断的検討. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 2017. 11
5. 鈴木啓介. ICH E6 & E8 Revision への対応 ～研究者、臨床研究推進・運営支援の視点から～. 日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会, 仙台, 2018. 2. 23
6. 鈴木啓介. 適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究. 平成 29 年度 脳とこころの研究 第三回公開シンポジウム, 東京, 2018. 3. 3

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