

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター

岩坪威

総括研究報告

1. 研究目的

病態機序解明に関する研究と治療・介護・予防に関する臨床研究の協働を通して、認知症克服のための融合的研究を展開する。NCNP病院に設置された認知症センターやAMED関連事業等と連携し、研究の効率化を進め、成果の最大化を達成する。具体的には下記の研究を遂行する。1) 原因となる異常蛋白質の高次構造、神経障害メカニズム、除去メカニズムの解明と治療への応用、2) 環境因子（食事、睡眠、マイクロバイオームなど）が神経変性に影響するメカニズムの解明、3) バイオマーカー（画像、髄液など）の開発、4) 認知症のBPSD、介護者へのベストプラクティスの開発研究、5) 自治体のブレインヘルスプロジェクトにおける有効な介入方法の開発。

2. 研究組織

主任研究者

岩坪威 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター

株田智弘 国立精神・神経医療研究センター

長谷川成人 東京都医学総合研究所

高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター

佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター

齊藤勇二 国立精神・神経医療研究センター

大町佳永 国立精神・神経医療研究センター

塚本忠 国立精神・神経医療研究センター

研究協力者

皆川栄子 国立精神・神経医療研究センター

3. 研究成果

1) 病態解明研究において得られた成果を臨床研究に展開

神経変性疾患における睡眠の質低下の意義を解明

PD患者において運動症状が顕在化する前（前駆期）に出現する症状を再現したPD前駆期モデルマウスを用いて、PD患者同様の中途覚醒の増加を慢性的に誘発した際の症状の変化を解析した。その結果、これらの前駆期症状について、中途覚醒の増加により発症が早まる、または症状が増悪することを見出した。この結果は睡眠の異常、なかでも中途覚醒の増

加がPD病態に寄与する非遺伝要因である可能性を示唆している。

臨床研究としては、パーキンソン病評価入院患者のうち、RBD（レム睡眠行動異常症）と運動障害の発症時期の違いにより患者群を層別化し、認知機能の低下速度を検討した。結果、RBDが運動症状より先行した患者群において、一年あたりの認知機能スケールの低下速度が速いことが明らかになった。そのような認知機能低下の進行の早いレビー小体病患者の一群の髄液および髄液中エクソソーム中のプロテオーム解析を継続するとともに、RBDの有無によって群分けしたLewy小体患者においても蛋白質の発現量の増減があるかを検証している。

超高齢者における脳病理の解析

超百寿者（110歳以上）の病理解剖を多施設共同研究により推進した。現在までに18例の超百寿者の脳病理解析ができた。2例が男性、16例が女性で、平均死亡年齢は112歳（110～114歳）であった。ApoE 遺伝子型は、2/3（11.1%）、3/3（72.2%）、3/4（16.7%）であった。脳病理所見として、Pathological findings of Alzheimer's disease (ADNC)がlow（9例50%）、intermediate（7例38.8%）、high（2例11.1%）であった。Thal's stage of amyloid-beta はA1（7例38.8%）、A2（2例11.1%）、A3（9例50%）。Braak's stage of neurofibrillary tangles は、B1（5例27.7%）、B2（11例61.1%）、B3（2例11.1%）であった。とくに、7例（38.8%）は、primary age-related tauopathy (PART)に一致する病理所見であった。レビー小体病の沈着は1例だけに認めた。また、顕著な脳血管疾患は認めなかった。APOE多型との関連も明らかではなかった。これらの結果は、長寿者における脳病理変化は、単なる加齢の連続ではない可能性を示唆するものである。通常に加齢に伴う脳病理変化を遅らせる、あるいは防護的に作用する何からの機序が、真の健康長寿者に存在する可能性が示唆された。

脳画像評価に基づく神経変性疾患病理の解析

MRの自由水画像(FWI :free water imaging)を用い、FWIとPETでのTHKやPiBの分布に相関がないかをみることで、FWIがTHKと同様にAlzheimer病の病勢を反映するかを検討した。正常群40例、pre-clinical AD群9例、AD群22例を対象とした。結果、FWIにおける群間比較においては、海馬、海馬傍回、

紡錘状回にAD群の方がHC群に比べて有意に高値であった。FWIとTHK PET、PiB PETとの相関解析では、主に両側の側頭葉において、18 F-THK5351の方がPiBよりも広範な相関関係が描出された。FWIと神経心理学的検査との相関関係では、主に海馬、扁桃核、紡錘状回といった両側の側頭葉において、FWIとMoCA-Jとの間に負の相関関係、CDR-Sum of boxesとの間に正の相関が描出された。結論としてタウ凝集や神経炎症過程がADにおけるFWを上昇させ、FWIがADの神経変性変化や進行評価として使用できる可能性が示唆された。

異常分子の伝播機序・毒性と制御の解明

APPトランスジェニック(tg)マウス脳から抽出した可溶性A β 画分中に、~300kDaのオリゴマーを同定し、この可溶性オリゴマーを蓄積のないAPP tgマウス脳に注入したところ、3ヶ月後に脳内に海馬表層に带状に広がるアミロイド蓄積の伝播を同定した。アクアポリン4ノックアウトマウスと交配したタウトランスジェニックマウス脳では、リン酸化タウの蓄積が有意に増大し、神経細胞脱落、脳萎縮が生じた。

J-TRC研究と連携して110例のアミロイドPETを含むスクリーニングを非認知症高齢者に対して実施し、プレクリニカルADを含むアミロイド上昇例を同定、血漿A β 42コンボジットマーカーによる高い予測能を実証した。

アルツハイマー病(AD)、ピック病(PiD)、進行性核上性麻痺(PSP)、及び大脳皮質基底核変性症(CBD)と病理診断されたタウオパチー患者脳から界面活性剤不溶性画分を調製し、そこに含まれるタウ線維をタグ付3Rタウもしくは4Rタウを発現するヒト神経芽腫SH-SY5Y細胞に導入した。その結果、AD及びPiD脳から抽出したタウ線維は3Rタウの凝集を、AD、PSP及びCBD脳から抽出したタウ線維は4Rタウの凝集を誘導した。患者脳由来タウ線維を導入した培養細胞の不溶性画分を電子顕微鏡で観察すると、患者脳から抽出したタウ線維に類似した線維構造が多数観察された。またこれらの線維はタグ抗体とタウ抗体で標識されることから、培養細胞内に発現させたタグ付タウが患者脳由来タウ線維を鋳型に線維を形成したことが示唆された。さらに線維導入細胞の不溶性タウは、導入したタウ線維に類似した生化学的性質を示すだけでなく、培養細胞を複数回継代したあとも基質選択的なタウ凝集を引き起こす能力を保持していた。以上の結果から、タウオパチー患者脳から抽出したタウ線維の導入により鋳型依存的なタウ凝集及び線維形成が培養細胞内で再現されることが示された。本研究で観察される基質選択的なタウ凝集は患者脳由来タウ線維の構造の違いにより引き起こされると考えられる。クライオ電子顕微鏡を

用いた構造解析により、AD患者脳由来タウ線維の中心構造は3Rタウと4Rタウに共通するアミノ酸配列から構成されているのに対し、PiD、PSP及びCBD患者脳由来タウ線維の中心構造はそれぞれ3Rタウ、もしくは4Rタウ特異的な配列から構成されている。すなわち鋳型タウと基質タウのアミノ酸配列が一致しない場合には、構造的に不安定となりタウ凝集が促進されないと考えられる。今回の結果から脳内における鋳型依存的なタウ凝集が疾患を特徴づけるタウ病理の形成及びその脳内伝播において重要なプロセスであることが強く示唆された。

神経変性疾患関連RNA・タンパク質の細胞内分解機構の解明

リソソームが直接的にRNAを取り込み分解する機構RNautophagyを見だし研究を進めている。これまでにSIDT2を介したRNautophagyの活性化によって神経変性関連mRNAの分解が促進されることを明らかにした。レビー小体型認知症およびパーキンソン病の剖検脳におけるSIDT2の解析を進めた。前帯状皮質において、コントロール健常脳と比較して両疾患脳ではSIDT2タンパク質の量が上昇していた。また、リン酸化alpha-synuclein陽性凝集体とSIDT2は共局在した。疾患脳では、タンパク質蓄積に反応してSIDT2量が上昇する可能性や、一方でSIDT2が凝集体に巻き込まれ機能低下する可能性を考えている。

プリオン病のレジストリ推進と自然歴・病態解明

NCNPに設置された事務局を運営しレジストリー並びに自然歴調査を推進している。本年度は9月と2月に定期サーベイランス委員会をオンラインで開催し合計500例を超える症例を検討し、累積で4321例をプリオン病と判定した。自然歴調査も順調に進捗し、登録は累計で約1600例に達している。プリオン病と遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班と連携し、プリオン病における神経変性に関わる分子の検索を開始した。

2) 臨床における医療・介護モデルの構築

自治体との協力的体制構築

これまでに小平市役所、同医師会と協力的体制を構築し、ブレインヘルスプロジェクト小平を立ち上げた。小平市高齢者支援課および地域包括支援センターと協力して認知症状を自覚し始めた人(SCD: subjective cognitive dysfunction)をターゲットとして講演会を開催し、簡単な自記式テストにより、健常者・軽度認知症を選別し、当院もの忘れ外来受診を働きかけるシステムを構築した。健常者・MCI領域の人には当センターのプレクリニカルコホートに参加することを呼びかけている。2022年3月現在、

プレクリニカルコホート登録者は68人となっている。さらに、介入研究を行うために、小平市の健康推進課が行っている「健康ポイント」事業にも2020年度から参加した。歩行などの活動量に応じて商品券などに交換できる健康ポイントを付与するというインセンティブによって、市民の健康を向上させる事業であるが、これまで認知症への効果は考慮されてこなかった。2020年7月に健康ポイント参加者に自記式認知症テストを行ったところ（総数203人）15%がMCI領域であった。年度末のTYM-Jの測定をしたものは162名で、半年の運動により、TYM-Jの平均値は46.3±3.3から、47.6±2.2へ上昇した。同年のデータを10歳毎の年齢階級でさらに分析したところ、80歳代では、42.4±5.6から47.3±2.2と明らかに上昇しており、この半年間の歩数の平均も117.4±39.4万歩であり、認知機能改善の程度との間に明らかな相関がみられた。

WHOプログラムの日本語化と社会実装

WHOが開発した家族等の認知症介護者のための自己学習および支援プログラム iSupport の日本語版 (iSupport-J) を我々が作成した。現在、iSupport-J の RCT を実施している。全追跡期間である6ヶ月目に到達したのは11名であり、研究を完遂したのは8名であった。心理評価のフィードバック機能については10月に実装が完了した。

BPSD に対するロボットの有用性の検証

本研究では、認知症精査や認知症の行動・心理症状 (BPSD) 治療等のために入院する患者を対象に、LOVOT による不安や孤独感、ストレス、BPSD を軽減させる効果等を検証するための予備的研究を実施している。研究の実現可能性を評価するために、まずセンター内の複数の部署に貸し出しを行なった。また、認知症看護認定看護師がもの忘れ外来や病棟等に LOVOT を持ち込み、患者や家族の反応を確認すると共に、病棟の理解を得ることで研究の受け入れがスムーズになることを目指している。

今後の研究展開に向けて

初年度には、NCNP を中心に存在する認知症・神経変性疾患領域の専門家が集結することにより、認知症をめぐる種々の側面をカバーする成果が得られはじめた。今後、班員間の連携、成果の融合を強化し、病因タンパク質の重合・伝播に関する研究、臨床病理学的研究等を基盤に、臨床バイオマーカー研究、画像研究により諸疾患に特異的、あるいは共通な病型・病態を解明し、臨床コホート研究による自然歴の解明や治療薬治験の推進、地域社会研究を通じた患者さん、国民への還元を意識して研究を進めたい。

4. 研究成果刊行一覧

1. Ochiai T, Sano T, Nagayama T, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T:

Differential involvement of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in brain insulin signaling is associated with the effects on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 159:105510. 2021 doi: 10.1016/j.nbd.2021.105510

2. Sato K, Niimi Y, Ihara R, Suzuki K, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T: Efficacy and Cost-effectiveness of Promotion Methods to Recruit Participants to an Online Screening Registry for Alzheimer Disease Prevention Trials: Observational Study. *J Med Internet Res.* 23:e26284. 2021 doi: 10.2196/26284.
3. Sato K, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, Toda T, Jimenez-Maggiora G, Langford O, Donohue MC, Raman R, Aisen PS, Sperling RA, Iwata A, Iwatsubo T: Predicting amyloid risk by machine learning algorithms based on the A4 screen data: Application to the Japanese Trial-Ready Cohort study. *Alzheimers Dement (N Y).* 7:e12135. 2021 doi: 10.1002/trc2.12135
4. Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H: Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Jul 20. doi: 10.1007/s40520-021-01935-7. Online ahead of print. 査読有
5. Porto KJ, Hirano M, Mitsui J, Chikada A, Matsukawa T, Ishiura H, Japan Multiple System Atrophy Registry Consortium*, Toda T, Kusunoki S, Tsuji S: COQ2 V393A confers high risk susceptibility for multiple system atrophy in East Asian population. *J Neurol Sci.* 2021 Aug 24;429:117623. doi: 10.1016/j.jns.2021.117623. (*Mizusawa H. et al.) 査読有
6. Kubota T, Hama M, Sugiura Y, Takahashi Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Takahashi MP: A nationwide survey of episodic ataxia in Japan. *Neurology and Clinical Neuroscience.* 2021 Sept 21. doi:10.1111/ncn3.12550. 査読有
7. Tezuka T, Takahata K, Seki M, Tabuchi H, Momota Y, Shiraiwa M, Suzuki N, Morimoto A, Nakahara T, Iwabuchi Y, Miura E,

- Yamamoto Y, Sano Y, Funaki K, Yamagata B, Ueda R, Yoshizaki T, Mashima K, Shibata M, Oyama M, Okada K, Kubota M, Okita H, Takao M, Jinzaki M, Nakahara J, Mimura M, Ito D. Evaluation of [18F]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies. *Brain Communications*, 2021(Aug)24:3:fcab190 <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab190> 査読有
8. Hosokawa M, Masuda-Suzukake M, Shitara H, Shimozawa A, Suzuki G, Kondo H, Nonaka T, Campbell W, Arai T, Hasegawa M. Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms. *Brain* 2021 Sep 13:awab289. doi: 10.1093/brain/awab289. 査読有
 9. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H, Vidal R, Hallinan G, Lashley T, Saito Y, Shigeo S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A, Mann D, Kovacs G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres S, "Structure-based classification of tauopathies", *Nature* 2021 Oct:598(7880):359-363. doi: 10.1038/s41586-021-03911-7. 査読有
 10. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIRT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochemistry International*. 2022 Jan:152:105243.
 11. Masashi Mizutani, Yuji Nakayama, Yuji Saitoh, Hajime Ariga, Takako Enokida, Tasuku Ishihara, Terunori Sano, Yuichiro Hirata, Harutaka Katano, Tadaki Suzuki, Masaki Takao. Pathologic and neuropathologic study of a case of COVID-19. *JMA Journal*. Accepted. 査読有
 12. Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, Hashimoto T, Nishida I, Abe Y, Yasui M, Iwatsubo T: Glymphatic system clears extracellular tau and protect from tau aggregation and neurodegeneration. *J Exp Med* 219:e20211275, 2022 DOI: 10.1084/jem.20211275 査読有
 13. Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, Kametani F, Arai M, Yoshida M, Falcon B, Structures of TDP-43 filaments from amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration, *Nature* 2022 Jan:601(7891):139-143. doi: 10.1038/s41586-021-04199-3. 査読有
 14. Awa S, Suzuki G, Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Saito M, Hasegawa M. Phosphorylation of endogenous alpha-synuclein induced by extracellular seeds initiates at the pre-synaptic region and spreads to the cell body. *Sci Rep*. 2022 Jan 21;12(1):1163. doi: 10.1038/s41598-022-04780-4. 査読有
 15. Schweighauser M, Arseni D, Bacioglu M, Huang M, Lövestam S, Shi Y, Yang Y, Zhang W, Kotecha A, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Newell KL, Tarutani A, Murayama S, Miyazaki M, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa K, Lashley T, Revesz T, Kovacs GG, van Swieten J, Takao M, Hasegawa M, Ghetti B, Spillantini MG, Ryskeldi-Falcon B, Murzin AG, Goedert M, Scheres SHW. Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains. *Nature*. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04650-z> 査読有
 16. Shigemoto Y, Sone D, Okita K, Maikusa N, Yamao T, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Kato K, Sato N, Matuda H. Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients. *eNeurological Sci* 2021.01:22:100309:doi: 10.1016/j.ensci.2021.100309. 査読有
 17. Matsuda H, Yamao T, Shakado M, Shigemoto Y, Okita K, Sato N. Amyloid PET quantification using low-dose CT-guided anatomic standardization. *EJNMMI Res*. 2021.12:14:11(1):125:doi: 10.1186/s13550-021-00867-7. 査読有
 18. Yuji Saitoh, Masaki Iwasaki, Masashi Mizutani, Yukio Kimura, Masato Hasegawa, Noriko Sato, Masaki Takao, Yuji Takahashi. Pathologically verified corticobasal degeneration mimicking Richardson's syndrome coexisting clinically and radiologically shunt-responsive normal pressure hydrocephalus. *Movement*

Disorders Clinical Practice. Ahead of Print.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.13442> 査読有

19. Yuji Saitoh, Hidehiro Mizusawa. Current Evidence for the Association between Air Pollution and Parkinson's Disease. Annals of Indian Academy of Neurology. Ahead of Print. DOI: 10.4103/aian.aian_62_22 査読有

認知症・アルツハイマー病の病態・診断・治療に関する研究

主任研究者 岩坪 威
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 所長

緒言

認知症の中核をなすアルツハイマー病の脳ではアミロイドβ、タウの2大病因タンパク質が脳内に蓄積し変性を誘発するが、病態進展の詳細は不明である。また臨床的にも両タンパク質の蓄積は症状発現に先行して生じるものと考えられ、無症候期はプレクリニカル期ADと呼ばれているが、その診断ならびに病態には不明の点が多い。本研究ではアミロイドβ、タウの蓄積過程を、モデル動物を用いて詳細に解析するとともに、プレクリニカルADを中心とする疾患コホート研究(J-TRCなど)と連携し、超早期診断と治療介入を実現する。初年度にはモデルマウス脳の病理生化学的解析、ならびにJ-TRCと連携した臨床研究を中心に報告する。

方法

APP トランスジェニック(tg)マウス脳から抽出した可溶性Aβ画分中に、~300kDaのオリゴマーを同定し、この可溶性オリゴマーを蓄積のないAPP tgマウス脳に注入し、3ヶ月後に病理学的解析を行った。アクアポリン4ノックアウトマウスとタウトランスジェニックマウス(PS19)を交配し、タウ蓄積の変化を病理学的に解析した。J-TRC研究と連携して302例の高齢非認知症者ボランティアに対してアミロイドPETを含むスクリーニングを実施し、血漿バイオマーカーの変化を解析した。

結果

APP トランスジェニック(tg)マウス脳から抽出した300kDaの可溶性オリゴマーを、蓄積のないAPP tgマウス脳に注入したところ、海馬表層に帯状に広がるアミロイド蓄積の伝播を同定した。アクアポリン4ノックアウトマウスと交配したタウトランスジェニックマウス脳では、リン酸化タウの蓄積が有意に増大し、神経細胞脱落、脳萎縮が生じた。アミロイドPET検査で視覚読影又は定量解析で脳アミロイドの上昇は302例中77例(25.5%)に見られ、うち110例で検討した血漿Aβ42コンポジットスコア(島津テクノリサーチ社にて測定)は、Area Under the Curve (AUC)値0.931を示した。

考察

APP トランスジェニックマウス脳から、脳アミロ

イド蓄積を誘発するシード能を有する300kDaのオリゴマーを同定した。タウタンパク質は神経細胞内に蓄積すると同時に、脳内蓄積誘発能を有する凝集シード分子種が細胞外に放出され、蓄積の伝播現象を生じるものと想定されている。今回、脳内細胞外間質液のglymphatic flowを規定するアクアポリン4分子のノックアウトによりタウ蓄積が顕著に増大したことから、タウシード分子種がglymphatic systemにより排除されているものと推定された。プレクリニカルAD例の診断に、血漿Aβ42コンポジットマーカーが高い予測能を発揮することが示された。

結論

脳アミロイド蓄積を誘発する可溶性オリゴマーの生化学的特徴が明らかになった。今後ヒトAD脳にも同様のオリゴマーが存在するかの検証が重要な課題となる。タウのglymphatic flowによるクリアランスについては、不溶性のシード分子種を外来性に投与し、標識しつつその動態を追跡することにより、タウ伝播における役割が実証可能と考えられる。J-TRC研究と連携してプレクリニカルAD例の縦断追跡を行い、血漿Aβ42コンポジットの測定がアミロイド陽性例の同定に有用であることを明らかにした。今後抗アミロイド薬を用いた介入試験によりアルツハイマー病の薬理的な予防を実現するにあたり重要なスクリーニング方法となるものと考えられた。

参考文献

1. Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, Hashimoto T, Nishida I, Abe Y, Yasui M, Iwatsubo T: Glymphatic system clears extracellular tau and protect from tau aggregation and neurodegeneration. *J Exp Med* 219:e20211275, 202

プリオン病のレジストリ推進と自然歴・病態解明ならびに本研究班の研究・連携の推進

分担研究者 水澤英洋
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
理事長特任補佐

緒言

これまでの経験を活かして本「認知症・神経変性疾患の基礎・臨床融合研究」班の全体の研究が上手く進むよう、主任研究者や幹事と連携して調整・支援を行う。個別研究としては、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班のプリオン病サーベイランス委員長・JACOP (Japanese Consortium Of Prion on Disease) 運営委員長の立場を活かして、NCNP に設置した事務局を運営しレジストリー並びに自然歴調査を推進する。病態解明については体制が強化された神経病理学的研究について共同研究者と連携して進捗を図る。近年、多くの神経変性疾患で原因となる異常蛋白質がプリオンの特徴を有する、すなわちそれのみで伝播・自己増殖することが次々と報告されている。また、ほとんどの神経変性疾患は進行すると認知症を呈する。すなわち急速進行性認知症の代表的疾患であるプリオン病はまさに神経変性疾患のプロトタイプといえる。

方法

- (1) 毎月の研究班グループミーティングにて司会を務め、全体の調整を図ると共に、内外の研究者との共同研究の可能性について啓発する。
- (2) データが蓄積されてきた自然歴について、その詳細を分析する基盤整備を行う。
- (3) 病態解明については体制が強化された神経病理学的研究について共同研究者と連携して進捗を図る。

結果

- (1) 毎月の研究班グループミーティングにて司会を行い、積極的に議論を進め、NCNP 内外の研究者との共同研究の可能性について啓発を行った。
- (2) 本年度は9月と2月に定期サーベイランス委員会をオンラインで開催し合計500例を超える症例を検討し、累積で4321例をプリオン病と判定した。自然歴調査も順調に進捗し、登録は累計で約1600例に達している。
- (3) 近年、神経病理部門の強化が進んでいるが、高尾部長との共同研究で発症関連分子の抗体入手など免疫組織学的研究の基盤整備が進んだ。

考察

本研究班はNCNPにおける認知症・変性疾患研究者をできる限り網羅して、オールNCNP認知症・変性疾患研究体制の構築をめざしているが、極めて有機的に連携が進み基礎から臨床、社会的側面までをカバーすることができている。今年度はこれまで以上に、このユニークな研究体制の維持・発展に貢献できた。

プリオン病のサーベイランスは様々な研究の基礎となるものであり、未回収例が多く存在することを明らかにし、事務局と協力してその本格的な解消努力を強力に進めた。幸い自然歴調査は順調に登録が増加しており、そのデータの解析の基盤が整備できた。病態解明研究はNCNPにあるプリオン病の神経病理学的研究の基盤整備が進み今後の発展を期待できる。

結論

主任研究者、幹事との連携により、研究班全体の発展に貢献する体制の構築ができた。今後の融合・連携の進捗が期待される。

厚生労働省のプリオン病研究班と連携して、サーベイランス調査と自然歴調査を進め、特に後者のデータ解析の基盤が整備できた。

プリオン病の病態解明の一助となる神経病理学的研究の体制が整った。

参考文献

1. Mizusawa H: Prism Adaptation Test (PAT): A Practical and Quantitative Method to Evaluate Cerebellar Function. In: Mizusawa H, Kakei S. (eds) Cerebellum as a CNS Hub. 2021.11. p445-456
2. 水澤英洋: 18-7-2 プリオン病. In: 矢崎義雄, 小室一成 総編集. 内科学第12版 V 血液・造血器/神経系. 2022.3. p310-312

神経変性疾患関連 RNA・タンパク質の細胞内分解機構

分担研究者 株田智弘
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部 室長

緒言

認知症などの神経変性疾患に共通した病理学的特徴として、神経細胞内の凝集体形成が知られている。神経細胞内のタンパク質蓄積は神経変性疾患の原因となると考えられており、細胞内異常 RNA やタンパク質の分解促進をできれば有効な治療法となり得ると期待されている。そのためには細胞内分解システムの理解が必要であるが、細胞内分解機構に関しては未だ不明な点が多く残されている。我々は近年、新たな細胞内核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy (RDA) を発見した。本研究では、RDA による疾患関連 RNA 分解の分子メカニズムを解明することにより、疾患治療標的を明らかにする。タンパク質を分解する新規経路も発見し研究中であり、この経路についても同様に解析を進める。また、マウスモデルやヒトデータを用いて、これら新規分解経路と神経変性疾患病態との関連性の解明を目指す。

方法

タンパク質分解に関しては、これまでに「タンパク質が直接的にリソソームに取り込まれ分解される」という新規経路を発見した。また、この経路において、SIDT2 はタンパク質をリソソーム内に輸送すること、alpha-synuclein が基質となることも見いだした。これらの結果をふまえ、レビー小体型認知症およびパーキンソン病の剖検脳における SIDT2 の解析を進めた。部位としては alpha-synuclein の蓄積が観察される前帯状皮質と、蓄積がほとんど観察されない下前頭回を用いた。ウエスタンブロッティングと免疫染色により alpha-synuclein と SIDT2 タンパク質について解析した。

結果

前帯状皮質において、コントロール健常脳と比較してレビー小体型認知症およびパーキンソン病では SIDT2 タンパク質の量が上昇していた。また前帯状皮質では、alpha-synuclein と SIDT2 のタンパク質の量に正の強い相関が観察された。下前頭回では、コントロールと比較して両疾患脳で SIDT2 タンパク質の量に変化はなかった。リン酸化 alpha-synuclein 陽性凝集体と SIDT2 は共局在した。

考察

レビー小体型認知症およびパーキンソン病の脳で

は、alpha-synuclein タンパク質蓄積に反応して SIDT2 量が上昇する可能性がある。一方で SIDT2 が alpha-synuclein 凝集体に巻き込まれ機能低下する可能性もある。

結論

レビー小体型認知症およびパーキンソン病の脳で alpha-synuclein にともなって SIDT2 タンパク質が増加・凝集していた。

参考文献

1. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochemistry International*. 2022 Jan;152:105243.

認知症の進行に関わる異常分子の毒性と制御

分担研究者 長谷川成人
東京都医学総合研究所
脳・神経科学研究分野 分野長

緒言

アルツハイマー病(AD)等の認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患では、疾患に特徴的な異常型タンパク質の蓄積病変が観察され、病変分布と症状、病変の広がりや病態進行が密接に関係していることが知られている。近年、これらの異常タンパク質病変の形成、伝播の機序として、プリオン病における異常型 PrP の形成や伝播と同じメカニズムが提唱され、実験的証拠が多数示されて注目を集めている。本研究は様々な神経変性疾患のプリオン様伝播を再現する細胞モデルや動物モデルを構築し、メカニズム解明や治療法の開発の基礎となる研究を行うため、患者剖検脳に蓄積する異常型タンパク質の解析と共に、細胞モデルやマウスモデルの構築を行う。今年度は患者由来のタウ線維を培養細胞に導入する細胞モデルの研究について報告する。

方法

AD、ピック病(PiD)、進行性核上性麻痺(PSP)、及び大脳皮質基底核変性症(CBD)と病理診断されたタウオパチー患者脳から界面活性剤不溶性画分を抽出し、これらに含まれるタウ線維を HA/FLAG タグ付き 3R タウもしくは 4R タウを発現するヒト神経芽腫 SH-SY5Y 細胞に導入した。導入後、3日間培養し、可溶性画分及びサルコシル不溶性画分を調製し、免疫電顕解析を行うとともに、タウの C 末抗体、リン酸化抗体等でイムノブロット解析を行なった。

結果

AD 及び PiD 脳から抽出したタウ線維は 3R タウの凝集を、AD、PSP 及び CBD 脳から抽出したタウ線維は 4R タウ の凝集を誘導した。この基質選択的な不溶性タウの蓄積は 3R タウと 4R タウの両方を発現させた細胞においても同様に観察された。興味深いことに、患者脳由来タウ線維を導入した培養細胞の不溶性画分を電子顕微鏡で観察すると、患者脳から抽出したタウ線維に類似した線維構造が多数観察された 1)。

また、これらの線維は HA/FLAG 抗体、及びタウ抗体で標識されることから、培養細胞内に発現させたタグ付きタウが患者脳由来タウ線維を鋳型に線維を形成したことが示唆された 1)。さらに、線維導入細胞から抽出した不溶性タウは、導入したタウ線維に類似した生化学的性質を示すだけでなく、培養細

胞を複数回継代したあとも基質選択的なタウ凝集を引き起こす能力を保持していた 1)。

以上の結果から、タウオパチー患者脳から抽出したタウ線維の導入により鋳型依存的なタウ凝集及び線維形成が培養細胞内で再現されることが示された。本研究で観察される基質選択的なタウ凝集は患者脳由来タウ線維の構造の違いにより引き起こされると考えられる。クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析により、AD 患者脳由来タウ線維の中心構造は 3R タウと 4R タウに共通するアミノ酸配列から構成されているのに対し、PiD、PSP 及び CBD 患者脳由来タウ線維の中心構造はそれぞれ 3R タウ、もしくは 4R タウ特異的な配列から構成されることがわかっている 2)。すなわち鋳型タウと基質タウのアミノ酸配列が一致しない場合には、構造的に不安定となりタウ凝集が促進されないことが考えられる。今回の結果から脳内における鋳型依存的なタウ凝集が疾患を特徴づけるタウ病理の形成及びその脳内伝播において重要なプロセスであることが強く示唆される。本研究で確立された患者脳由来タウ線維を用いた培養細胞モデルは孤発性タウオパチー病態を再現するモデルとして有用であり、タウオパチーの新規治療薬開発に役立つことが期待される。

結論

タウオパチーにおける 3R タウと 4R タウからなるタウ線維とその構造多型がタウオパチーの臨床学的、病理学的多様性を引き起こしているが、本研究により、患者脳で起こると考えられる鋳型依存的なタウ凝集、及び線維形成が培養細胞内で再現された。

参考文献

1. Tarutani A, Miyata H, Nonaka T, Hasegawa K, Yoshida M, Saito Y, Murayama S, Robinson AC, Mann DMA, Tomita T, Hasegawa M. Human tauopathy-derived tau strains determine the substrates recruited for templated amplification. *Brain*. 2021 Sep 4;144(8):2333-2348. 査読有
2. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin AG, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson AC, Mann DMA, Kovacs GG, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. Structure-based classification of tauopathies. *Nature*. 2021 Oct;598(7880):359-363. 査読有

超高齢者における脳病理

分担研究者 高尾昌樹
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院臨床検査部 部長

緒言

2015年の国勢調査によれば、日本には約150人の110歳以上の超高齢者がいるとされている。2016年に我々は4例の110歳以上の脳病理所見を報告した (*Acta Neuropathologica Communications* volume 4, Article number: 97 (2016))。4例の検討では、アルツハイマー病の病理所見が軽いことを含め、超高齢者ではいわゆる加齢に伴う脳病理所見が極端に軽いことを示し、超高齢者では従来指摘されてきたような加齢に伴う脳病理変化が生じていない可能性を指摘した。

本研究では、超高齢者(90歳以上から110歳以上を含む)を対象に、その脳病理所見に関して検討を行うことで、加齢に伴う脳病理変化を明らかにする。一般に、アルツハイマー病やレビー小体型認知症など、有病率の高い認知症疾患は、加齢とともに増加すると考えられているが、真に増加するかどうかを解明する。本研究により、真の超高齢者の脳病理所見を明らかにすることができ、超高齢者の脳病理所見は単に、加齢変化の連続であるのか、異なるのかを解明する。本研究は、真の健康長寿を目指す上での基礎的データを提供できると考えられる。

方法

超百寿者を中心とする病理解剖によるリソースの蓄積が最優先課題であることから、2013年から超百寿者の病理解剖を開始してきた。2016年の上記報告以降、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターと共同して、超百寿者の病理解剖を系統的に推進してきた。上述したように、対象数が少ないことから、病理解剖の拠点として、公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院ブレインバンク、NHO兵庫中央病院、NHO関門医療センター、岡山済生会病院とコンソーシアムを構成し、超百寿者の病理解剖を確立してきた。今回、分担者がNCNPに異動したことから、NCNPもそのコンソーシアムの1施設として関与している。

具体的には、病理解剖を依頼があった場合、死亡された地域を考慮して、近隣のコンソーシアムの施設へご遺体を搬送し、分担者もその施設に出向いて病理解剖を行う。病理解剖においては、通常の病理解剖と同様に遺族から解剖の同意と、ブレインバンクへの登録同意を取得している。

分担者は脳、脊髄といった中枢神経系の神経病理学

的検討を行う。一般臓器、およびバンク試料を用いた基礎的研究は、それぞれ担当施設で施行される。組織学的検討として、通常の基本的な組織染色に加え、免疫染色によって、アミロイドベータ、タウ、アルファシヌクレイン、TDPなどを評価することは通常の神経病理学的検討と同様である(高尾昌樹、剖検における神経病理診断—神経内科の立場から—、*診断病理* 33, 267-282, 2016.)。

本研究において、NCNPブレインバンクはすべて研究同意が得られているので、本研究のために必要な倫理申請が発生する際に申請予定。協力施設のブレインバンクでは、高齢者の研究申請、プリオン病の研究申請は終了している。

結果

令和3年度、現在までに解析ができた18例の超百寿者(110歳以上)の脳病理所見をまとめた。2例が男、16例が女性で、平均死亡年齢は112歳(110~114歳)であった。ApoE遺伝子型は、2/3(11.1%)、3/3(72.2%)、3/4(16.7%)であった。脳病理所見として、特にアルツハイマー病の病理変化に着目すると、National Alzheimer's Coordinating Centerで用いられている診断基準によると、Pathological findings of Alzheimer's disease (ADNC)がlow(9例50%)、intermediate(7例38.8%)、high(2例11.1%)であった。Thal's stage of amyloid-betaはA1(7例38.8%)、A2(2例11.1%)、A3(9例50%)。Braak's stage of neurofibrillary tanglesは、B1(5例27.7%)、B2(11例61.1%)、B3(2例11.1%)であった。とくに、7例(38.8%)は、primary age-related tauopathy (PART)に一致する病理所見であった。レビー小体病の沈着は1例だけに認めた。また、顕著な脳血管疾患は認めなかった。APOE多型との関連も明らかではなかった。

考察

これらの結果は、長寿者における脳病理変化は、単なる加齢の連続ではない可能性を示唆するものである。通常に加齢に伴う脳病理変化を遅らせる、あるいは防護的に作用する何かの機序が、真の健康長寿者に存在する可能性が示唆された。

今後は、追加症例の検討を加えるとともに、超高齢者の脳病理所見として重要である、small vessel disease, Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, Aging-related tau astroglialopathy (ARTAG)の評価を加える。

結論

110歳以上(超百寿者)18例の脳病理所見を呈示した。脳病理変化は加齢により単調に進行するもの

ではない可能性が示唆された。一方、加齢による変化が遅れているだけという見方もあると考えられるが、そうであったとしても、人間の寿命は120歳程度と考えられていることから、超百寿研究は、加齢のプロセスを抑制する機序解明に役立つ可能性があると考ええる。

参考文献

1. 佐野 輝典, 高尾昌樹. 超高齢者の脳病理. 老年内科 2021(6), 3 : 766-775 DOI : 10.11477/mf.1416201692
2. 高尾昌樹. あらためておさえない! 「軽度認知機能障害 (MCI)」の知識. Expert NURSE 2021(5):37:114-118.
3. Tezuka T, Takahata K, Seki M, Tabuchi H, Momota Y, Shiraiwa M, Suzuki N, Morimoto A, Nakahara T, Iwabuchi Y, Miura E, Yamamoto Y, Sano Y, Funaki K, Yamagata B, Ueda R, Yoshizaki T, Mashima K, Shibata M, Oyama M, Okada K, Kubota M, Okita H, Takao M, Jinzaki M, Nakahara J, Mimura M, Ito D. Evaluation of [18F]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies. Brain Communications, 2021(Aug)24;3:fcab190 <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab190>
4. Takao M, Mihara B, Arai Y, Murakami T, Nose S, Hamaya K, Nishida K, Futamura N, Nakayama Y, Mizutani M, Sano T, Kanai Y, Mimura M, Okano H, Hirose N. Brain Pathology of 18 Supercentenarians Aged 110 And Over 、 American Association of Neuropathologists, Inc. Abstracts of the 97th Annual Meeting June 10-13, 2021 St. Louis, Missouri. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2021 (6), 80: 594 (abstract)
5. Schweighauser M, Arseni D, Bacioglu M, Huang M, Lövestam S, Shi Y, Yang Y, Zhang W, Kotecha A, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Newell KL, Tarutani A, Murayama S, Miyazaki M, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa K, Lashley T, Revesz T, Kovacs GG, van Swieten J, Takao M, Hasegawa M, Ghetti B, Spillantini MG, Ryskeldi-Falcon B, Murzin AG, Goedert M, Scheres SHW. Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains. Nature. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04650-z>

分担研究者 佐藤典子
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院放射線診療部 部長

緒言

認知機能の病態を直接表す分子イメージングにはアミロイド PET やタウ PET があり、これらの陽性の有無で新しい認知症疾患の分類が確立されつつある。しかしこれらの画像検査は高額で、かつ日本では未だ保険適応になっていない現状があり、まだまだハードルの高い検査となっている。一方 MRI は非侵襲的に画像を取得可能な検査であり、神経変性疾患の診断に広く用いられている。

MRI の撮像方法、解析手法の発展は目覚ましく、日々新しい手技が開発されており、微細な神経線維や神経細胞の変性や障害を鋭敏に捉えることができる。拡散テンソルや拡散先鋭度データを用いて、近年脳内の自由水を検出することが可能となった。障害部位や異常蛋白蓄積部位にはこの自由水が増加するものと推定される。認知症を呈する神経変性疾患における分子イメージングに、MRI がどのくらい近づけることができるか検討することが本研究の目的である。本年度は MR の自由水画像(FWI :free water imaging)を用い、FWI と PET での THK や PiB の分布に相関がないかをみることで、FWI が THK と同様に Alzheimer 病の病勢を反映するかを検討した。

方法

対象は頭部 MRI(3D-T1 強調画像、拡散先鋭度画像(DKI :diffusion kurtosis imaging)($b = 0, 1000, 2000 \text{ s/mm}^2$)), 18 F-THK5351-PET、11 C-PiB-PET の撮影と神経心理学的検査が施行された正常、pre-clinical AD、AD を含む 83 例(正常群 40 例、pre-clinical AD 群 9 例、AD 群 22 例)を対象とした。対象はアミロイド PET において、GAAIN でのプロトコルに従って求めた標的大脳皮質のセンチロイドスケールで陽性と陰性に群分けし、陰性を正常、陽性で CDR0 を pre-clinical AD、陽性で $\text{CDR} > 0.5$ を AD とし、上記 3 群に分類した。DKI を regularized bi-tensor model にフィットさせ、MATLAB で bi-tensor FW imaging を算出した。統計処理は SPM12 を用い、FWI を、年齢、性別を共変量とし、unpaired two sample t-test にて、3 群間比較を行った(FWE-corrected $p < 0.05$ for cluster-level inference)。さらに Voxelstats を用いた画像解析手法を用いて、FWI と 18 F-THK5351 集積、11 C-PiB 集積とに相関のある脳部位を評価し、統計学的有意差は、

random field theory $p < 0.001$ に設定した。SPM12 にて AD 群における FWI と神経心理学的検査との相関解析を行った。

結果

FWI における群間比較においては、海馬、海馬傍回、紡錘状回に AD 群の方が HC 群に比べて有意に高値であった。FWI と THK PET、PiB PET との相関解析では、主に両側の側頭葉において、18 F-THK5351 の方が PiB よりも広範な相関関係が描出された。FWI と神経心理学的検査との相関関係では、主に海馬、扁桃核、紡錘状回といった両側の側頭葉において、FWI と MoCA-J との間に負の相関関係、CDR-Sum of boxes との間に正の相関が描出された。

考察

AD 群において両側の側頭葉において、18 F-THK5351 と FWI との間に正の相関関係を認め、かつ同部位に、FWI と心理検査に相関関係を認めたことは、FWI は神経炎症部位を、敏感に反映する手法であると考えられる。

結論

タウ凝集や神経炎症過程が AD における FW を上昇させ、FWI が AD の神経変性変化や進行評価として使用できる可能性が示唆された。

参考文献

1. Pasternak, O., Sochen, N., Gur, Y., Intrator, N., and Assaf, Y. (2009). Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn. Reson. Med.* 62, 717–730.
2. Chad, J. A., Pasternak, O., Salat, D. H., and Chen, J. J. (2018). Reexamining age-related differences in white matter microstructure with free water corrected diffusion tensor imaging. *Neurobiol. Aging* 71, 161–170.
3. Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., González-Ortiz, S., et al. (2018). Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 14, 340–351.

Lewy 小体病における認知症発症リスクの同定に関する研究

分担研究者 齊藤勇二
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科診療部 医師

緒言

パーキンソン病 (PD) などの Lewy 小体病において、認知症の合併は予後不良因子である。PD 患者における認知症の発症リスクとしては、嗅覚低下やレム睡眠行動異常症 (RBD)、自律神経障害などが考えられている。近年、PD 患者の運動症状発症以前からすでに睡眠障害や精神症状、自律神経障害などの非運動症状がみられ、これらが将来の PD 発症を予測するバイオマーカーとして注目され、さらにこれらの非運動症状が運動症状のサブタイプとも関連していることがわかってきている。RBD は Lewy 小体病 (PD やレビー小体型認知症) や多系統萎縮症などの α -synucleinopathy の発症予測マーカーとして特に有用と考えられている。このうち、PD に RBD を合併する例では認知症合併が多いなど、RBD は Lewy 小体病の認知症とのつながりが高いと考えられる。さらに、RBD 患者では嗅覚障害や自律神経障害などの合併が多いなど、互いに関連していることが推察される。

本研究では RBD の存在や出現様式による特徴によって Lewy 小体病患者を分類し、認知症に関連するとされる嗅覚低下・自律神経障害がどのように認知症の発症・進展に影響するかを明らかにし、Lewy 小体病における認知症発症リスク因子を同定することを明らかにする。さらに、脳脊髄液中の蛋白質を網羅的に解析・比較し、認知症発症に関わる分子を同定してバイオマーカーとしての有用性を検討することを目的とする。

方法

本研究では Lewy 小体病患者の臨床症状のうち RBD の出現形式により層別化し、各群の認知機能の進行速度などの臨床症状の違いを検討する。さらに、脳脊髄液中の病原蛋白質の増減および蛋白質の網羅的解析を行い、各群の分子動態に違いがあるかを検討した。また、Lewy 小体病と同様のパーキンソニズムを呈するタウオパチーなど、神経変性性認知症についてもデータベース化を進めた。

1) Lewy 小体病患者の臨床症状はすでに NCNP 病院のコホート研究を利用して検討した。運動症状だけでなく、認知症に関連するとされる睡眠障害や自律神経障害、嗅覚障害といった臨床症状に加え、髄

液中タウ濃度などに着目して PD 患者群の細分化を行った。

2) 1) の臨床データに基づいて細分化した PD 患者の脳脊髄液を網羅的に解析したデータをもとに、有用な分子が見いだせるか統計学的に検討した。なお、脳脊髄液の網羅的解析はがん研究会植田幸嗣博士により行われた。

3) タウオパチーなどの神経変性性認知症のデータベース化には NCNP 病院での診療歴のある患者を抽出し、臨床情報を中心に収集を継続した。

結果

PD 評価入院患者のうち、認知機能の発症リスクとされている睡眠障害 (RBD) と運動症状の発症時期の違いにより患者群を分け、臨床的な認知機能の進行の経時的データを検討した。例数が少ないものの、RBD が先行した群では RBD が運動症状に遅れて出現した群および RBD が認められない群に比べて認知機能の低下が速い傾向があった。また、RBD が先行する群では脳脊髄液中のアルツハイマー病マーカーであるタウやアミロイド β の量がそれぞれ高値、低値である傾向がみられた。さらに全脳脊髄液および脳脊髄液中エクソソームのプロテオーム解析を行うと、RBD を有していない PD と比べ、アミロイドシグナルとの関連が示唆された。このため、脳脊髄液よりも簡便に採取できる末梢血において、プロテオーム解析対象患者のアミロイド関連物質の変化を検索しており、RBD 先行患者群の血液中アミロイドバイオマーカーの確立を目指している。神経変性性認知症疾患のデータベース化については、タウオパチーの一つである大脳皮質基底核変性症の症状に外科的手術が有用であった例 (Saitoh et al., *Mov Disord Clin Pract.* 2022) や、大脳皮質基底核変性症の症状の局在の検出に Tau-PET が有用であった例 (Saitoh et al., *in revision*) を示し、治療法や画像検査の有用性を実証した。

考察

PD など Lewy 小体病の運動症状発症前の発症予測マーカーとして注目されている RBD は認知機能低下を併発しやすいといわれているが、その有無だけでなく発症時期によっても認知機能や自律神経障害 (血圧調節障害) などの非運動症状に影響を及ぼすため、RBD の出現時期にも着目することで Lewy 小体病患者の診療の質を向上させることができる。RBD で層別化することで、脳脊髄液中のアルツハイマー病に関連した分子・分子間ネットワークの違いがあったことから、RBD の発症とアルツハイマー病理の間には何らかの関連がある可能性がある。より簡便に採取できる末梢血でのアミロイド関連物質の検

証を行い, RBD の出現時期や認知機能の進行速度との相関を見出すことができれば, RBD の出現時期と末梢血のアミロイド関連物質を測定することで将来の認知機能の進行を予測できるバイオマーカーとして確立できると期待できる. Lewy 小体病の病原蛋白質である α シヌクレインとタウ, アミロイド β の間にどのような相互作用が引き起こされているかは本研究ではまだ検証できていないものの, 複数の分子の動態に着目した解析により, 神経変性性認知症疾患の病態が明らかになることが期待される.

結論

PD など Lewy 小体病における認知症発症リスクの同定に関する臨床・分子的バイオマーカーの探索を行った. 特に, RBD の発症時期とアミロイド関連病理は, 将来の認知機能低下を予測したり, 病態を解明したりするためのバイオマーカーとなる可能性がある.

参考文献

なし

BPSD のある認知症者と介護者に対する ICT を用いたアプローチの有用性の検証

分担研究者 大町佳永
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院第一精神診療部 医長

緒言

認知症の行動・心理 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の治療は、薬物療法よりもケアや環境調整、リハビリテーションなどの非薬物療法が優先される。認知症者だけでなく、その介護者に対しても介入が必要である。本研究では、BPSD のある認知症者と介護者のそれぞれに対して、ICT を用いたアプローチの有用性を検証し、新たなエビデンスを創出する。

① 認知症介護者のためのインターネットを用いた心理評価プログラムの効果検証

心理社会的介入が認知症介護者の精神的苦痛を軽減し、健康状態を改善することが報告されている。介護者は時間的・体力的制約が大きいため、場所や時間の制限の少ないインターネットを用いる介入の有用性が期待されている。The World Health Organization (WHO) により、介護者の知識や技術の向上、精神的ストレスの軽減、自己効力感やメンタルヘルスの向上を目指し、オンラインプログラム iSupport が作成された。本研究グループでは、その日本版 (iSupport 日本版:iSupport-J) を開発した。介護うつや燃えつきを予防、早期発見するためには、介護者自身がストレスに気づき、医療や介護サービスなどに相談できるようになることが重要と考えられる。本研究では、介護負担やうつ症状、不安などの精神状態をセルフモニタリングできるように、心理評価をフィードバックする web アプリケーションを作成し、iSupport-J の有用性を検証するための RCT において被験者に提供する。

② BPSD に対するロボットの有用性の検証

認知症の BPSD は、介護者にとって介護負担の要因となり、入院中に隔離や身体拘束につながるものがしばしばある。昨今では COVID-19 の感染防止のため、家族との面会や外出・外泊が制限されることで、認知症者に BPSD の増悪や身体機能の低下などの悪影響が生じていることが指摘されている。認知症高齢者等に対するロボットを用いた研究において、不安・焦燥感、うつ症状、痛み、無気力、孤独感、徘徊、興奮、暴言・暴力、ストレスを軽減させたというセラピー効果が報告されている。また、セラピーロボットを導入したことにより、医療スタッフや介護職員の身体的・精神的な負担も軽減させるという効果も報告されており、認知症ケアの質の向上が

期待される。LOVOT (ラボット) は、GROOVE X 社が開発した家族型ロボットである。本研究では、認知症精査や BPSD 治療のために入院する患者を対象に、LOVOT による不安や孤独感、ストレス、BPSD を軽減させる効果等を検証するための予備的研究を実施する。

方法

① 本年度は、iSupport 日本版の有用性を検証するための RCT において、心理評価尺度のうち Zarit 介護負担尺度日本語版 (介護負担)、CES-D Scale (抑うつ症状)、GAD-7 日本語版 (不安) の結果をフィードバックするシステムを開発し実装する。次年度以降も引き続き RCT の被験者に対し、心理評価結果をフィードバックする。

② 本年度は研究の実現可能性を評価するために、国立精神・神経医療研究センター内の複数の部署に LOVOT を貸し出し、アンケート調査を実施する。認知症看護認定看護師がもの忘れ外来や病棟等に LOVOT を持ち込み、患者や家族の反応を確認すると共に、病棟の理解を得ることで研究の受け入れがスムーズになることを目指す。次年度以降は予備的研究としての研究計画を立案し、倫理審査委員会に申請する。認知症精査や BPSD 治療のために入院する患者を対象とし、研究計画の妥当性、病棟での実施可能性について検討する。

結果

① 令和 3 年 10 月 26 日に心理評価フィードバック機能の実装が完了し、RCT の被験者に対し、介護負担、うつ症状、不安のフィードバックを開始した。アンケートの結果、介護との向き合い方や被介護者とのコミュニケーション、自身のストレスケアについて、自己肯定感の高まりや負担感の軽減につながったという意見が多くみられた。一方で、iSupport-J で提示されている BPSD の対応については、学習内容に物足りなさを感じるという意見が寄せられた。

② LOVOT を貸し出したセンター内の部署にアンケートを実施したところ、29 件の回答が得られた。「もし患者の立場だとしたら研究参加の上でも LOVOT 付き添い入院パックを利用したいか」という問いに対しては、100%が「利用したい」と回答した。

考察

① iSupport-J に心理評価結果のフィードバックシステムを追加したことで、介護負担感や精神症状のセルフモニタリングにつながることを期待される。BPSD の対応については、RCT が終了した後に改訂を検討する必要があると考えられる。

② 職員を対象とした試用において好意的な意見が多い中で、転倒や感染のリスク、大部屋で使用した場合にトラブルになる可能性も指摘された。入院患者に導入する際には、使用環境などの十分な配慮が必要と考えられる。

結論

認知症介護者の介護負担、うつ、不安をセルフモニタリングするための web アプリケーションを開発した。LOVOT が入院に付き添うことについて好意的な意見が多く寄せられたが、入院環境で導入する前に十分な検討が必要である。

行政と連携した前臨床期・早期認知症レジストリーの構築と早期介入の地域医療モデル開発の研究

分担研究者 塚本忠
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 医長
認知症センター センター長

緒言

これまでの諸研究では、認知症治療薬の治験において、前臨床期・軽度認知症期での検討が必須であり、また、この段階への様々な介入が効果的であると広く考えられている。

方法

前臨床期認知症のデータベースを構築するためのモデルケースとして、小平市での自覚的認知機能障害のひとや前臨床期認知症のひとを対象として「もの忘れチェック会」を小平市、地域包括支援センター、NCNP 病院認知症センターが共催する。このチェック会の中の自記式テスト(TestYourMemory-J)で認知機能を調べ、健常者・MCI 領域の人には当センターのプレクリニカルコホートに参加することを呼びかける。「もの忘れチェック会」を定期的に開催し、手続きをマニュアル化し、参加者規模を拡大し、前臨床期認知症コホートへの研究登録者の総数を増やし、データを充実させる。得られたデータの統計解析により認知症初期の病態に関する新知見を見出す。

結果

2017 年 8 月に市、10 月に市医師会に「もの忘れチェック会」を提案し、2018 年 4 月から小平市高齢者支援課と具体的な計画をたて、同年 9 月 15 日第 1 回「もの忘れチェック会」開催(参加人数 14 人)。その後、回を重ね(2019 年 9 月には東久留米市認知症疾患医療センター・東久留米市役所・東久留米市医師会と協議し 9 月 9 日に同市で「もの忘れチェック会」開催)、2020 年 2 月以降は COVID-19 渦のため開催数が減ったものの、Web 講演などの工夫をし、2020 年 9 月、11 月の 2 回「もの忘れチェック会」を再開した。2021 年度は、social distance を考慮して参加者数を制限して開催。2021 年 4,6,7,9,10,11 月、2021 年 1,2,3 月の 9 回行った。

参加者における性別は男性 20%、女性 80%であり、健常者 42%、MCI 32%、認知症 26%であった。2022 年 3 月現在、プレクリニカルコホート登録者は 68 人となっている。

介入研究を行うために、小平市の健康推進課が行っている「こいだいら健康ポイント」事業(歩行など

の活動量(歩数)に応じて、商品券などに交換できる健康ポイントを付与するというインセンティブによって、市民の健康を向上させる事業)にも 2020 年度から参加した。2020 年 7 月に健康ポイント参加者に自記式認知症テストを行い(総数 203 人)15%が MCI 領域にあることが分かった。2021 年 2,3 月に行った半年後のテストの結果では、運動活動量との相関は見られないものの、認知機能は総じて向上していた。同年のデータを 10 歳毎の年齢階級でさらに分析したところ、80 歳代では、認知機能検査結果(50 点満点)が 42.4 ± 5.6 から 47.3 ± 2.2 と明らかに上昇しており、この半年間の歩数の平均も 117.4 ± 39.4 万歩であり、認知機能改善の程度との間に明らかな相関がみられた。

考察

COVID-19 の感染予防を注意深く行うことにより、「もの忘れチェック会」の開催を行うことが可能である。COVID-19 感染前後でももの忘れチェックへの参加者の認知機能の内容に変化が生じたかは不明である。

健康ポイント事業に参加した市民の認知機能の変化を調べたところ、全体でも半年間の運動の介入で認知機能は改善したが、年齢階級別では 80 歳代で運動量(歩数)と認知機能の改善に正の相関が見られた。今後、さらに参加者のデータが増えていく予定であり、活動量と認知機能の変化の相関を分析していくつもりである。

結論

地域自治体・医師会と連携して認知症を早期に発見するシステム(「もの忘れチェック会」の開催と自記式認知機能検査)を構築した。また、運動が認知機能に及ぼす影響を調査する研究(「こいだいら健康ポイント」による)を進めることができた。

参考文献

1. 塚本 忠, 石川清美, 片岡信子, 大町佳永. 地域をつなぐ認知症検診の試み「ブレインヘルスプロジェクト」. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-1691 (2019.11)
2. 塚本 忠, 石川 清美, 朝海 撰, 藤巻 知夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永. 地域と共催する事業による認知症・軽度認知機能障害のひとの早期発見の試み. 臨床神経学(0009-918X)61 巻 Suppl. Page S355(2021.09)
3. 塚本 忠, 野崎 和美, 浅海 撰, 藤巻 千夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永, 水澤 英洋. 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果. Dementia

神経変性疾患モデルマウスにおける環境要因の影響の解析

研究協力者 皆川 栄子

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 モデル動物開発研究部 客員研究員

緒言

認知症およびその主な原因疾患である神経変性疾患の病態には遺伝要因と非遺伝要因（環境要因）が寄与する。近年、欧米先進諸国の一部では認知症の有病率や罹患率が減少に転じており、既知の非遺伝要因（糖尿病、高血圧、心血管疾患の既往など）の交絡を排除してもなお有意な減少が見られたとの報告もある。この知見は認知症・神経変性疾患が予防可能な疾患であることを示唆しており、予防標的となる未知の非遺伝要因を同定しその背景機構を解明することが認知症・神経変性疾患の克服に向けた重要な手がかりとなると期待される。

我々はこれまで認知症・神経変性疾患病態に寄与する新たな非遺伝要因の候補として睡眠の異常、なかでも睡眠の質の低下をもたらす中途覚醒の増加に着目して研究を進めてきた。とりわけ、ヒトと相同性の高い睡眠一覚醒制御機構を持つモデル動物であるマウスの特性を生かして、睡眠の異常が認知症や神経変性疾患モデルマウスの行動学・病理学・生化学的表現型に与える影響を解析し、睡眠の異常と神経変性疾患病態の因果関係を明らかにするとともに、その背景にある機構を明らかにすることをめざしている。これまでにアルツハイマー病（AD）モデルマウスに対して患者特有の慢性的な中途覚醒の増加を誘発し、中途覚醒回数とADの特徴的な病理所見であるアミロイドβ蓄積量が有意な正の相関を示すことを見出した^{1,2)}。

そこで本研究では、神経変性疾患には「異常タンパク質の蓄積による神経細胞の機能不全と神経細胞死」という共通の基盤的病態が存在することを鑑みて、ADに次いで患者数の多い神経変性疾患であるパーキンソン病（PD）の病態に対して、中途覚醒の増加をはじめとする睡眠の異常がどのように寄与するかを明らかにするとともに、その背景にある機構を明らかにすることをめざす。

方法

PD患者において運動症状が顕在化する前（前駆期）に出現する症状を再現したPD前駆期モデルマウスを用いて、PD患者同様の中途覚醒の増加を慢性的に誘発した際の症状の変化を解析した。

結果

PD前駆期モデルマウスに出現する複数の前駆症状について、中途覚醒の増加により発症が早まる、または症状が増悪することを見出した。

考察

以上の結果は中途覚醒の増加がPD病態に寄与する非遺伝要因である可能性を示唆するとともに、睡眠の異常による病態進行がAD特異的な現象ではない可能性を示唆している。従来、中途覚醒の増加をはじめとする神経変性患者の睡眠の異常は、神経変性病態が睡眠一覚醒や概日リズムの制御機構に波及した結果として生じるものと考えられてきたが、われわれの結果は従来の考え方とは逆に、睡眠の異常が神経変性病態を進行させることを示唆する。すなわち睡眠は様々な神経変性疾患に共通して病態に寄与する非遺伝要因である可能性があると考えられる。

今後は中途覚醒の増加により前駆症状が増悪したPD前駆期モデルマウスにおいて、前駆症状の責任臓器や組織の病理解析を実施予定である。またこれらのPD前駆期モデルマウス由来の脳組織・血液・脳脊髄液などを用いたトランスクリプトーム解析・プロテオーム解析や、糞便の16S rRNA解析による腸内細菌叢解析などを行い、中途覚醒の増加による前駆症状悪化の背景にある機構を明らかにすることをめざす。

結論

睡眠は様々な神経変性疾患に共通して病態に寄与する非遺伝要因である可能性が示唆された。

参考文献

1. [Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, Nagai Y. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci Lett.* 2017;653: 362-36](#)
2. [Minakawa EN, Wada K, Nagai Y. Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2019, 20\(4\). pii: E803.](#)

Hybrid Studies of Basic and Clinical Research on Neurocognitive Neurodegenerative Disorders

Takeshi Iwatsubo, M.D., Ph.D.
Principal Investigator of the Research Group
National Center of Neurology and Psychiatry

(1) Purpose of the study group

The mission of the study group was to elucidate the pathogenesis/pathophysiology of neurocognitive neurodegenerative disorders, and to develop methods for their prevention, therapy and care. To achieve the goal, the group conducted following three projects; 1) basic research, 2) clinical investigation, and 3) development of new treatment and care of neurocognitive disorders.

(2) Members of the research group:

Takeshi Iwatsubo, Hidehiro Mizusawa, Tomohiro Kabuta, Masato Hasegawa, Yuji Saitoh, Masaki Takao, Noriko Sato, Tadashi Tsukamoto, Yoshie Ohmachi, Eiko N Minakawa

(3) Results and Discussion

1) Translational studies of neurocognitive disorders

We found that the ~300kDa oligomer in the soluble A β fraction of APP transgenic brain induces the propagation of A β deposition. We also found that human tauopathy-derived tau strains determine the substrates recruited for templated amplification.

We found that sleep disturbance is a possible modifiable risk factor in Parkinson's disease model mice. To apply some results of basic research to clinical investigation, we have done proteome analyses of cerebrospinal fluids of patients with and without preceding sleep disturbance in neurocognitive disorders. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2, the transporter of DUMP pathway, was observed in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients.

2) Clinical investigation of neurocognitive disorders

Studies using free water imaging suggested that tau aggregation or neuroinflammation elevates the free water in AD. The free water imaging can be used for the assessment of neurodegenerative change and progress.

Pathologic studies of the postmortem brains of people with super longevity (110 years and over) suggested that there are factors which delay or prevent the pathologic changes with aging in people with super longevity.

3) Study on new treatment and care of the disorders.

For persons who care patients with these disorders, we have developed Japanese version of iSupport (iSupport-J), which was developed based on WHO's Mental Health Gap Action Program. We have started to investigate the usefulness of iSupport-J.

We have started and continued Brain Health Project Kodaira under the collaboration with Kodaira city as well as Kodaira Medical Association.