

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・厚生省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) 自治体の認知症対策と連携した有効な介入方法(ブレインヘルスプロジェクト)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)に出現する非運動症状を再現したPD前駆期モデルマウスを用いて、ヒト同様の中途覚醒の増加を慢性的に誘発した際の非運動症状(嗅覚低下ならびに消化管機能低下)の変化を解析した。その結果、これらの非運動症状について、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だし

た。また非運動症状の変化に対応する病理学的変化を見いだした。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(PD)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、認知機能などの非運動症状の進行等を検討した。RBDが先行した群では、認知機能の低下が速い傾向があり、脳脊髄液中のアミロイドβの量がそれぞれ高値、低値である傾向がみられ、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、アミロイド関連分子との関連が見いだされた。次に、プロテオーム解析対象患者の末梢血でのアミロイド関連物質の変化を検証したところ、血中アミロイドマーカが高値例ほど認知症・幻覚の頻度が多かった。このことから、血中アミロイドマーカは非運動症状である認知症・幻覚のマーカとなりうる可能性がある。

超高齢者における脳病理の解析

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターとの共同研究として、超百寿者(110歳以上)の病理解剖を推進し、その脳病理学的検討を継続してきた。現在までに、20例を超える検体について解析した。脳病理所見として、特にADの病理変化に着目し、National Alzheimer's Coordinating Centerの診断基準を適用すると、病理変化が高度の症例は稀であることが明らかで、さらにレビー小体病理、脳血管病変といった混合病理も稀であった。超高齢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と結論した。

脳画像評価に基づく神経変性疾患病理の解析

MRで拡散テンソル画像を用いた新しい2つの解析手法であるFWI(free water imaging)とDTI-ALPS(diffusion tensor image analysis along the perivascular space)を用い、これらがAD患者の病態を把握、評価に有用であるか検討した。結論としてタウ凝集や神経炎症過程がAD及び類縁疾患患者における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。またDTI-ALPS indexはアミロイドやタウ・神経炎症を評価する指標となり得、glymphatic systemの評

価に有用であると考えられた。

異常分子の伝播機序・毒性と制御の解明

アクアポリン4の機能促進薬であるTGN-073をタウトランスジェニックマウス(PS19)に対し投与すると、抗リン酸化タウ抗体AT8で検出される大脳皮質、海馬のタウ蓄積が減少することを見出した。FUSタンパク質をカゼインキナーゼ1 δ もしくは ϵ と共発現すると、トリス緩衝液可溶性、トライトン不溶性FUSの比率が低下し、FUSの蓄積についてリン酸化修飾が可溶性を規定することが初めて示された。J-TRC研究と連携してR4年度に113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、プレクリニカルADを含むアミロイド上昇例を同定し、血漿A β 42コンポジットマーカーを累計285例に施行、高い予測能を実証した。

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。結論として、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。また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。

PD、認知症を伴うPD(PDD)、レビー小体型認知症(DLB)の患者剖検脳から α シヌクレイン線維を調製し、クライオ電子顕微鏡を用いてそれらの構造を決定した。その結果、Lewy-foldと名付けた新規の α シヌクレインの折りたたみ構造が明らかとなった。いずれの疾患の α シヌクレイン線維も同じ構造をとっており、それぞれの疾患が連続している可能性を示している。多系統萎縮症(MSA)の構造とは大きく異なっており、レビー小体病やMSAに特異的なPETリガンドの開発に役立つことが期待される。

様々な変性疾患脳のアミロイド(様)線維を解析する過程で、リソソーム膜タンパク質の一種であるTMEM106Bがアミロイド線維を形成し、脳に蓄積していることが判明した。脳疾患のない高齢者にも蓄積が認められ、老化との関連が強い病変であると考えられた。

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。本研究では、RDAにおいて機能するRNA helicaseを1種類同定した。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 α シヌクレイン陽性凝集体と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。

タンパク質のリソソームへの取り込みに機能する分子を探索し、新たにタンパク質を同定した。解析の結果、この分子を介した経路では、 α シヌクレインやタウが分解基質となり、経路はマクロオートファジーとは異なることが明らかになった。新たな治療標的となることが期待される。

プリオン病のレジストリ推進と自然歴・病態解明

2022(令和4)年度は9月と2023年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674例を検討し、累積で4714例をプリオン病と判定した。内訳は孤発例76%、遺伝性22%、獲得性2%であった。初めて事前審査を試行し症例増加への対策として有効性を確認した。自然歴調査も順調に増加し、2023年3月現在、累計で1900例を超えている。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(班長:高尾班員)や他の班員と連携し、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。また、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病V180I変異剖検例の病理学的検討を継続中である。

2) 臨床における医療・介護モデルの構築 自治体との協体制構築

これまでに小平市市役所、同医師会と協体制を構築し、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、登録者は82人となった。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年度から参加している。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。TYM-Jの事業前後の変化は、2020年

度は46.3±3.2点(50点満点)から47.6±2.2点へ上昇し、2021年度も46.7±2.5点から48.1±1.8点に上昇した。

WHOプログラムの社会実装

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。令和3年10月に心理評価のフィードバック機能の実装が完了した。引き続きiSupport-JのRCTを実施し、被験者に心理評価結果のフィードバックを提供している。被験者募集開始時からのiSupport-Jシステム登録者数は330名、適格基準を満たしたのは270名であった。

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。当院で開催した患者向けのイベントなどを通して、認知症患者や家族のLOVOTに対する反応を確認した。

4. 研究成果刊行一覧

1. Kishino Y, Matsukawa K, Matsumoto T, Miyazaki R, Wakabayashi T, Nonaka T, Kametani F, Hasegawa M, Hashimoto T, Iwatsubo T. Casein kinase 1δ/ε phosphorylates fused in sarcoma (FUS) and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. *J Biol Chem*. 298:102191, 2023 10.1016/j.jbc.2022.102191 査読有
2. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 388:9-21, 2023 10.1056/NEJMoa2212948
3. Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y: 18 F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Sci*. 2022 Aug 4;441:120379. doi: 10.1016/j.jns.2022.120379. 査読有
4. Saitoh Y, Mizusawa H. Current Evidence for the Association between Air Pollution and Parkinson's Disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 Sep;25(Suppl1):S41-S46. doi: 10.4103/aian.aian_62_22. 査読有
5. Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Zhang X, Kotecha A, Murzin AG, Garringer HJ, Cullinane PW, Saito Y, Foroud T, Warner TT, Hasegawa K, Vidal R, Murayama S, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Lashley T, Scheres SHW, Goedert M. Structures of α-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*. 2022 Oct;610(7933):791-795. doi: 10.1038/s41586-022-05319-3. 査読有
6. 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 May, 605(7909):310-3148. doi: 10.1038/s41586-022-04650-z. 査読有
7. Kametani F, Hasegawa M. Structures of tau and α-synuclein filaments from brains of patients with neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2022 May 31;158:105362. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105362. 査読有
8. Tarutani A, Adachi T, Akatsu H, Hashizume Y, Hasegawa K, Saito Y, Robinson AC, Mann DMA, Yoshida M, Murayama S, Hasegawa M. Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α-synuclein and TDP-43. *Acta Neuropathol*. 2022 Jun;143(6):613-640. doi: 10.1007/s00401-022-02426-3. 査読有
9. Miyahara H, Akagi A, Riku Y, Sone J, Otsuka Y, Sakai M, Kuru S, Hasegawa M, Yoshida M, Kakita A, Iwasaki Y. Independent distribution between tauopathy secondary to subacute sclerotic panencephalitis and measles virus: An immunohistochemical analysis in autopsy cases including cases treated with aggressive antiviral therapies. *Brain Pathol*. 2022 Apr 4:e13069. doi: 10.1111/bpa.13069. 査読有
10. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;77(2):72-83. doi: 10.1111/pcn.13481. 査読有

11. Zhou Y, Tada M, Cai Z, Andhey PS, Swain A, Miller KR, Gilfillan S, Artyomov MN, Takao M, Kakita A, Colonna M. Human early-onset dementia caused by DAP12 deficiency reveals a unique signature of dysregulated microglia. *Nat Immunol.* 2023 Mar;24(3):545-557. doi: 10.1038/s41590-022-01403-y. 査読有
12. Moto Nakaya, Noriko Sato, Hiroshi Matsuda, Norihide Maikusa, Yoko Shigemoto, Daichi Sone, Tensho Yamao, Masayo Ogawa, Yukio Kimura, Emiko Chiba, Masahiro Ohnishi, Koichi Kato, Kyoji Okita, Tadashi Tsukamoto, Yuma Yokoi, Masuhiro Sakata, Osamu Abe. Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2022 Oct 25;8(1):e12356. DOI: 10.1002/trc2.12356 査読有
13. Miho Ota, Noriko Sato, Moto Nakaya, Yoko Shigemoto, Yukio Kimura, Emiko Chiba, Yuma Yokoi, Tadashi Tsukamoto and Hiroshi Matsuda. Relationships between the deposition of amyloid-beta and tau protein and glymphatic system activity in Alzheimer's disease: diffusion tensor image study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022;90(1):295-303. DOI 10.3233/JAD-220534 査読有
14. Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Kawashima T, Tomo Y, Tachimori H, Kimura Y, Sato N. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Ann Nucl Med.* 2022 Oct 4. doi: 10.1007/s12149-022-01792-y. 査読有
15. Yuka Hama, Yuji Saitoh, Etsuko Imabayashi, Yuko Morimoto, Tadashi Tsukamoto, Katsuya Sato, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Hiroshi Matsuda, Yuji Takahashi. 18F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2022;441:120379. doi:10.1016/j.jns.2022.120379 査読有
16. Etsuko Imabayashi, Yuji Saitoh, Tadashi Tsukamoto, Masuhiro Sakata, Harumasa Takano. Combination of Astrogliosis and Phosphorylated Tau for the Preclinical Diagnosis of Alzheimer Disease Using 3-Dimensional Stereotactic Surface Projection Images With 18F-THK5351. *Clinical Nuclear Medicine.* 2022;47(12):1066-1068. doi: 10.1097/RLU.0000000000004425 査読有
17. Yuji Saitoh, Hidehiro Mizusawa. Parkinson's Disease: The Dirty Truth About the Air - Authors' Reply. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2022 Nov-Dec;25(6):1181-1182. doi: 10.4103/aian.aian_878_22 査読有
18. Shingo Yamashita, Yuma Yokoi, Makoto Matsui, Kazumi Nozaki, Chinatsu Fujimaki, Ayumu Wada, Naoya Iwata, Norio Sugawara, Yoshie Omachi. iSupport-J, the Japanese version of an internet-based self-learning and psychological assessment program for dementia caregivers: study protocol for a randomized, waiting-list controlled study. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory),* 2023. doi: https://doi.org/10.1101/2022.11.16.22282333. 査読無
19. Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jul;93(7):779-784. doi: 10.1136/jnnp-2021-328720. Epub 2022 Apr 6. PMID:35387866. 査読有
20. Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. ¹⁸F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol.* 2022 Sep;269(9):5157-5161. doi:10.1007/s00415-022-11121-y. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35416513; PMCID: PMC9363344. 査読有
21. Minakawa EN. Bidirectional Relationship between Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2022 Jul 13:927994. doi: 10.3389/fneur.2022.927994. 査読有

22. Takeuchi T, Maeta K, Ding X, Oe Y, Takeda A, Inoue M, Nagano S, Fujihara T, Matsuda S, Ishigaki S, Sahashi K, Minakawa EN, Mochizuki H, Neya M, Sobue G, Nagai Y. Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023 Jan 16;31:353-366. doi: 10.1016/j.omtn.2023.01.006. 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ついては今後解決すべき課題が多く残されている。本研究ではアミロイド β、タウをはじめとする変性疾患病因タンパク質の蓄積過程をモデル動物等を用いて解析するとともに、プレクリニカル期 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。第2年度にはモデルマウス脳におけるタウ蓄積動態、FUS タンパク質の不溶化過程と、J-TRC と連携した臨床研究につき報告する。

方法

タウトランスジェニックマウス(PS19)に、アクアポリン4の機能促進薬である TGN-073 を6ヶ月齢から3ヶ月間飲水投与し、タウ蓄積病理を免疫組織化学ならびに生化学的に対照群との間で比較した。ALS や前頭側頭型認知症において病因タンパク質として蓄積する FUS の不溶性と翻訳後修飾の関係を検証するため、HEK293 細胞に FUS をカゼインキナーゼ1と共発現し、生化学的に可溶性を検証した。J-TRC 研究と連携して174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

6ヶ月齢から9ヶ月齢までの3ヶ月間にわたり、アクアポリン4の機能促進薬である TGN-073 を飲水中に混和し、タウトランスジェニックマウス(PS19)に対して1日kg体重当たり400mgの量で投与すると、抗リン酸化タウ抗体 AT8 で検出される大脳皮質、海馬のタウ蓄積は投与群で減少した。脳実質からギ酸で抽出される不溶性リン酸化タウ濃度は、対照群で 20mg/mg 脳重量に対し、投与群で 10mg/mg と有意に低下した。FUS タンパク質をカゼインキナーゼ 18 もしくは ε と共発現すると、ト

リス緩衝液可溶性、トライトン不溶性 FUS の比率が低下した。

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 2022 年度に組み入れた 174 例を含めて 521 例中 133 例 (25.5%) に見られ、うち 285 例で検討した血漿 Aβ42 コンポジットスコア (島津テクニクス社にて測定) は、Area Under the Curve (AUC) 値 0.891 を示した。

考察

タウトランスジェニックマウス脳において、脳内細胞外間質液の glymphatic flow を亢進させることによりタウ蓄積が有意に減少したことから、タウシード分子種が glymphatic system により排除されている可能性がさらに支持された。FUS の蓄積についてもリン酸化修飾が可溶性を規定することが初めて示された。プレクリニカル AD 例のアミロイド PET 診断結果について、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

タウの glymphatic flow によるクリアランスを刺激することが、タウ伝播の抑制を介した新たな治療原理として期待される。FUS についてもリン酸化の制御による新機軸の治療介入の可能性が示された。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大規模例でさらに確証した。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ことが期待される。

参考文献

1. Kishino Y, Matsukawa K, Matsumoto T, Miyazaki R, Wakabayashi T, Nonaka T, Kametani F, Hasegawa M, Hashimoto T, Iwatsubo T. Casein kinase 1δ/ε phosphorylates fused in sarcoma (FUS) and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. *J Biol Chem.* 298:102191, 2022
2. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 388:9-21, 2023

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 (Japan Consortium of Prion 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これまでで最多の計 674 例を検討し、累積で 4714 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 1900 例を超えている。
- (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、調査未完了例が多く存在することを明らかにし、事務局や地区サーベイランス委員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する。

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. Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y: ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Sci.* 2022 Aug 4;441: 120379.
2. Saitoh Y, Mizusawa H. Current Evidence for the Association between Air Pollution and Parkinson's Disease. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Sep; 25(Suppl1): S41-S46.
3. 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 山崎敏正, 水澤英洋: プリオン病の脳波. 特集 I プリオン病. *脳神経内科.* 2022 ; 97(4): 450-459.
4. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史(日本神経学会マニュアル作成委員会): 白質脳症. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC) . 2023.3, p27-50
5. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正(日本神経学会マニュアル作成委員会): 痙攣・てんかん. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC) . 2023.3, p184-210

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。

今回、リソソームによるタンパク質取り込みに関与する可能性のある、SIDT2 以外の分子を探索した。

方法

タンパク質のリソソーム膜局在情報とインタラクトームの情報から、分子 C に着目した。分子 C を neuro2a 細胞に過剰発現させ、 α -synuclein や Tau を基質として、Tet-off システムによる分解実験を行なうことにより、タンパク質分解を解析した。また、共焦点顕微鏡解析により、 α -synuclein が C 依存的にリソソームに取り込まれるか検討した。さらに、マクロオートファジーが起きない Atg13 ノックアウト (KO) neuro2a 細胞を用いて、本研究の分解経路がマクロオートファジーか異なる経路かを決定した。

結果

Tet-off システムを用いた分解アッセイの結果、neuro2a 細胞における分子 C の過剰発現により、 α -synuclein や Tau のタンパク質分解が促進されることを見いだした。共焦点顕微鏡解析では、分子 C の過剰発現により、 α -synuclein のリソソームへの移行が促進された。Atg13 KO neuro2a 細胞においても、分子 C の過剰発現により、 α -synuclein のタンパク質分解が促進された。また、野生型 neuro2a 細胞における C の過剰発現時には、マクロオートファ

ジー活性化マーカー LC-3II の量に変化はなかった。以上の結果から、分子 C はマクロオートファジー以外のオートファジー経路を活性化することが明らかとなった。

考察

分子 C を介した分解機構はマクロオートファジー以外の経路であることから、リソソームによる直接的なタンパク質取り込み経路であることが示唆された。また、分子 C はリソソーム膜に存在することから、タンパク質取り込みに関与している可能性がある。神経変性疾患との関連性も報告されている。

結論

分子 C はマクロオートファジーとは異なるオートファジー経路を活性化する。

異常タンパク質の生化学、構造解析

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

変性性の認知症疾患には、疾患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。本研究は様々な認知症や神経変性疾患の患者剖検脳から線維化したタンパク質を分離濃縮し、その生化学分析や構造解析を行うと共に、プリオン様の性質について検討する。すなわち培養細胞や野生型マウスに接種し、その病変形成や広がり方について免疫組織学的あるいは生化学的に詳細に調べる。今年度はレビー小体型認知症の α シヌクレイン線維の構造解析と、疾患あるいは脳疾患のない高齢者の剖検脳に蓄積する新規のアミロイドについて報告する。

方法

パーキンソン病(PD)患者 1 例、認知症を伴う PD 患者 2 例の、そしてレビー小体型認知症(DLB) 3 例の患者剖検脳からサルコシル不溶性 α シヌクレイン線維が調製され、クライオ電顕により構造解析が行われた。また、これまでに解析した剖検脳不溶性画分に新規アミロイド線維が含まれており、その構造解析もおこなった。TMEM106B の 239-250 の合成ペプチドを作製、抗体を作製して、免疫組織染色をおこなった。

結果

PD、DLB の α シヌクレイン線維の構造解析から、いずれの症例も 31 番目のグリシンから 100 番目のロイシンからなる領域が Lewy-fold と名付けられた折り畳み構造をとり、線維中心を形成し蓄積していることが明らかとなった。PD と DLB の両疾患で α シヌクレイン線維の構造が同一であったことは、両疾患が同じの疾患単位に分類され、連続している可能性が示唆される。

また、TMEM106B はライソゾーム/エンドソームのタンパク質で、FTLD-TDP のリスク遺伝子としても知られている。これまで解析してきた孤発性および遺伝性のタウオパチー、A β アミロイドーシス、シヌクレイノパチー、TDP-43 プロテインオパチーの 22 人と、アミロイド沈着を全くあるいはわずかにしか

認めない対照者 3 人の前頭葉皮質において、TMEM106B 線維が含まれており、その構造が決定された。20-101 歳の神経学的健常者 16 名の前頭葉皮質の不溶性抽出物を抗 TMEM 239 抗体で解析した結果、27kDa 付近に不溶性バンドが検出され、加齢依存的に TMEM106B は蓄積することが示唆された。

結論

PD、PDD、DLB 患者の脳から α シヌクレイン線維が分離され、クライオ電顕解析の結果、いずれも同じ Lewy-fold を形成して線維中心を作っていることが明らかとなった。多系統萎縮症(MSA)に蓄積する構造とは異なり、PD、PDD、DLB が同一の疾患単位に分類されると結論した。

ライソゾーム/エンドソームのタンパク質で、FTLD-TDP のリスク遺伝子としても知られる TMEM106B はライソゾームの内腔側が切断され、ゴルフコース様の折り畳みをしてアミロイド線維を形成していることがあきらかとなった。このアミロイドは加齢との関係が強く、疾患との関係は薄いと考えられる。

参考文献

1. Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Zhang X, Kotecha A, Murzin AG, Garringer HJ, Cullinane PW, Saito Y, Foroud T, Warner TT, Hasegawa K, Vidal R, Murayama S, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Lashley T, Scheres SHW, Goedert M. Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature* 2022 Oct;610(7933):791-795. 査読有.
2. 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 May, 605(7909):310-3148. 査読有.
3. Tarutani A, Adachi T, Akatsu H, Hashizume Y, Hasegawa K, Saito Y, Robinson AC, Mann DMA, Yoshida M, Murayama S, Hasegawa M. Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α -synuclein and TDP-43. *Acta Neuropathol* 2022 Jun; 143(6): 613-640. 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。超高齢者の脳病理所見を中心に検討を継続している中で、昨年度は超高齢者の基本的な神経病理所見に関して明らかにしてきた。

クロイツフェルト・ヤコブ病は、急速進行性に認知症疾患である。近年、その原因であるプリオン蛋白のpropagationの機序に関して、ほかの神経変性疾患に関連するタンパク質であるアミロイドベータ、タウ、アルファシヌクレインなどとの関連も指摘され、認知症疾患の発症機序を理解する上で、プリオン病の理解をすすめることは重要である。

その中で、特に遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病V180I変異は、日本に多い疾患で、比較的高齢で発症し(図1)、緩徐進行性、かつ遺伝子変異を伴うにも関わらず家族内発症が稀であることが特徴である。そのため、臨床的にはアルツハイマー病などと診断をうけていることもあり、疾患自体が見過ごされていることも少なくない。病理学的には沈着するプリオン量が少なく、さらに高齢であることから、アルツハイマー病などの合併病理も多いことが示唆され、臨床表現型への影響も考慮される。こういった背景から、高齢者の認知症性疾患の理解に、プリオン病の側面からの検討も重要と考え、本年度はこの遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病V180Iの病理学的検討も行うこととした。

方法

NCNPには対象症例が少ないことから、開発費3-8のブレインバンクネットワークに参加している、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の症例を用い、神経病理学的に検討を開始した。本研究において、当該施設での倫理承認は終了している。

結果

V180IのCJD解剖例は18例であった。平均発症年齢は80.2歳、平均罹病期間は3.4年であった。髄液では、タウ陽性16例中14例(87.5%)であった。RT-QuIC陽性の症例はタウ陽性7例中2例であった。また、意義は明らかではないが、女性で発症年齢が高く(図2)、プリオンタンパクコドン129の多型がMVの場合、MMよりも発症年齢が高かった(図

3)。脳病理学的検討を継続中であるが(図4)、高齢であることからアルツハイマー病病理変化を一定のレベルで認めることが多く詳細は次年度に継続する。V180Iでは、抗プリオン免疫染色の脳組織における染色性が不良であることがしばしば指摘されているが、自動免疫染色装置を用いることで、適切に染色を行えることを確認した。さらに網膜においては孤発性CJDと同様にプリオン沈着を恒常的に認め、病理解剖における網膜の採取も重要である。

考察

遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病V180Iにおいて、病理学的に確定診断がされた症例の検討によれば、臨床病理学的に特徴的な背景があることが示唆された。

結論

V180Iのクロイツフェルト・ヤコブ病が、なぜ高齢で発症をするのか、そして、アミロイドベータ、タウといった混合病理所見の存在が、プリオンタンパク蓄積とどのように関連するのかといった点を明らかにする必要がある。次年度も病理学的解析を進めることで、本症の病態解明の基礎となる成果を目指すことが重要である。

参考文献

1. Takao M, Hirose N, Arai Y, Mihara B, Mimura M. Neuropathology of supercentenarians - four autopsy case studies. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Sep 2;4(1):97. doi: 10.1186/s40478-016-0368-6.
2. Yang Y, Garringer HJ, Shi Y, Lövestam S, Peak-Chew S, Zhang X, Kotecha A, Bacioglu M, Koto A, Takao M, Spillantini MG, Ghetti B, Vidal R, Murzin AG, Scheres SHW, Goedert M. New SNCA mutation and structures of α -synuclein filaments from juvenile-onset synucleinopathy. *Acta Neuropathol.* 2023 Feb 27. doi: 10.1007/s00401-023-02550-8.

図 1：日本の遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 V180I の発症年齢分布。自治医科大学阿江先生のご厚意による。発症平均年齢 79 歳。

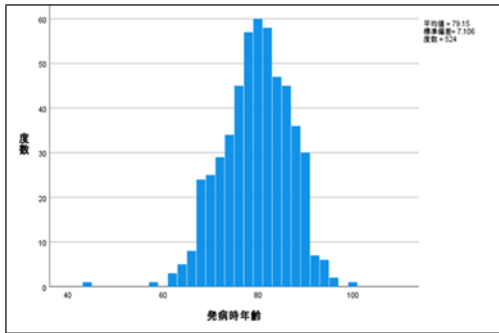


図 4：全経過 10 年の症例。



図 5：神経病理学的にはプリオン沈着以外に、タウ、アミロイド B、小血管病変など混合病理が多いと考えられる。

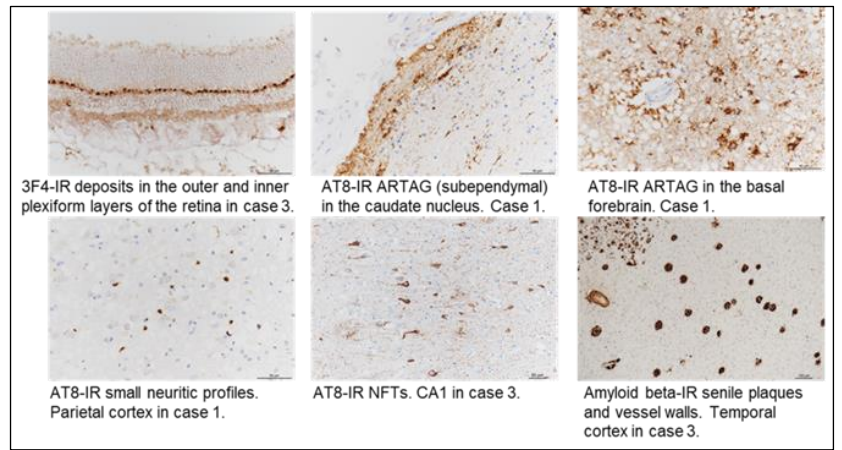


図 2：女性の発症年齢が高い。

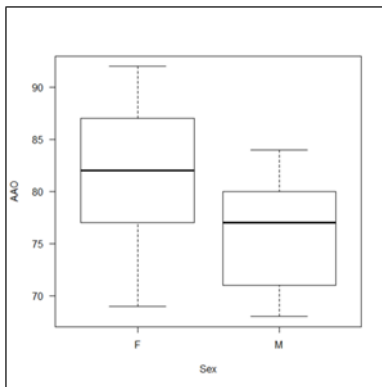
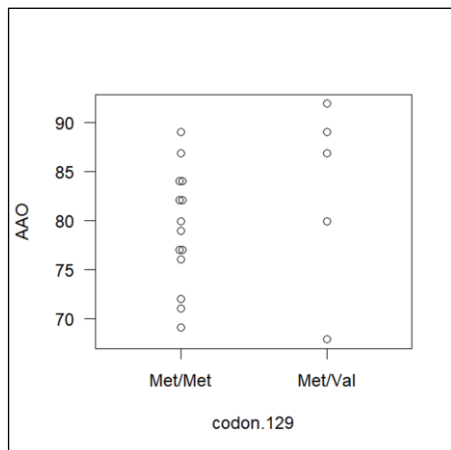


図 3：コドン 129MV の方が MM よりも発症年齢が高い。



神経変性疾患における画像研究

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

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(DTI :diffusion tensor imaging)を用いて、脳実質内の間質液の動態、いわゆる glymphatic system を拡散画像から評価する DTI-ALPS (diffusion tensor image analysis along the periventricular space)という手法も開発され、AD 患者で検証されつつある。しかしこれまでは MRI だけの検証で、分子イメージングを用いた ALPS の研究は未だ無い。今回の研究は拡散テンソルを用いた新しい MR 解析手法 DTI-ALPS と、分子イメージングデータを合わせて解析、検討し、分子イメージングの異常蛋白の蓄積と間質液の動態を検討することを目的とする。

対象と方法

21 例の AD 患者と 36 例の正常対照者に対し、MRI、¹¹C-PiB のアミロイド PET と ¹⁸F-THK5351 のタウ/炎症 PET を、また心理検査は MMSE、CDR、MOCA-J を施行した。MRI 拡散画像のカラーマップ上で、投射線維と関連線維に ROI を置いて測定し、下記の式にて ALPS-index を算出した。

$$\text{ALPS index} = [(D_{xproj} + D_{xassoc})/2] / [(D_{yproj} + D_{zassoc})/2].$$

2 群間の ALPS-index の有意差と ALPS-index と各心理検査との相関を求めた。また ¹¹C-PiB や ¹⁸F-THK5351 との相関も求めた。いずれも年齢、性別を共変量とした。

結果

AD 群と正常群では各心理検査で優位な差を認められた。また ALPS index も AD 群では優位に低下していた。DTI-ALPS index と PiB PET で求めた standard uptake value ratio (SUVR)との相関では、両側側頭葉、左頭頂葉と後部帯状回に負の相関を認められた。また DTI-ALPS index と THK PET の SUVR との間にも、両側側頭葉と右頭頂葉に負の相関を認められた。

討論

側頭葉、頭頂葉、帯状回など AD 病理が強い部位で、タウやアミロイド PET と ALPS-index が負の相関を示したことは、AD 病理が進行するほど間質液の流れの障害が強くなることを意味している。

結論

DTI-ALPS index はアミロイドやタウ・神経炎症を評価する指標となり得、glymphatic system の評価に有用であると考えられた。

参考文献

Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Naganawa S. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn J Radiol.* 2017; 35: 172-178.

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
神経研究所 疾病研究第四部

緒言

パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症などの Lewy 小体病において、認知症の合併は予後不良因子であり、そ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、今後の疾患修飾治療に向け注目されている。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 PD や Lewy 小体病で高頻度にみられるが、RBD と運動症状には関連があり、 α シヌクレイン病理の進展部位によって異なると考えられている。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、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、病理学的に互いに関連していることが推察される。

本研究では Lewy 小体病患者における RBD に着目し、運動・非運動症状の進展様式の違いや環境因子の影響、他の認知症関連分子との関連を臨床側からアプローチするとともに、それらと髄液中蛋白質の網羅的解析データを融合させ、Lewy 小体病をはじめとした神経変性認知症病態のバイオマーカーを見出すことを目的とする。さらに、Lewy 小体病と同様に異常蛋白質蓄積によって生じる神経変性性認知症についても臨床データベース化を進め、希少な神経変性認知症に関する知見を提供する。

方法

本研究では RBD により PD 患者を層別化し、各群の認知機能の進行速度や幻覚などの精神症状の出現頻度などを検討した。さらに、PD 患者の脳脊髄液中の既知の蛋白質の増減および蛋白質の網羅的解析を行い、各群の分子動態の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を中心に、神経変性性認知症について臨床データベース化を進めた。

1) PD 患者の臨床症状は NCNP 病院のコホート研究を利用した検討を継続した。これまでの研究で、PD 患者においては RBD の様式によって髄液中の

蛋白発現量の違いがみられていた。これをもとに、蛋白発現量の違いに関連するパスウェイを同定した。この同定したパスウェイに関連する分子が PD 患者の髄液・血液において変動がみられるかを検証した。2) タウオパチーやプリオン病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) と運動症状の様式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ところ、RBD の出現様式は認知機能低下や精神症状発現に関連していることが示唆された。つぎに、脳脊髄中の蛋白質網羅的解析で得られたパスウェイに関連する蛋白質について、血液中での変化を検証したところ、このマーカーの増減は認知機能低下や精神症状との関連が示唆された。

神経変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において、剖検脳で確認できたタウ病理の強さは、生前に実施したアストログリオシスを描出する PET probe の集積の程度と相関しており、この PET probe が生前の病理像を反映していることを報告した (Saitoh et al., J Neurol, 2022)。さらに遺伝性プリオン病においても病変が強いとされる部へのこの PET probe の集積が強いことを報告し (Hama et al., J Neurol Sci, 2022)、タウオパチーだけでなく、さまざまな神経変性認知症疾患の病変の広がりを生前に描出できることを示した。

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、その様式によっても認知機能低下や精神症状などの進展に関与していることが明らかになり、髄液中の蛋白質の網羅的解析から得られた、認知症病態に関与しうる候補分子が血液においても髄液と同様に関連している可能性を示すことができた。より簡便に採取できる血液でのこの候補分子の測定を一般化することができれば Lewy 小体病の認知症や精神症状の発症予測マーカーとして臨床応用できると期待できる。Lewy 小体病の病原蛋白質である α シヌクレインとこれらの候補分子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、一つの臨床症状に着目して得られた候補分子を足掛かりとして、神経変性認

知症疾患の病態が明らかにす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 の様式により、認知症発症に関するバイオマーカー候補を髄液・血液から見出すことができたことは、認知症発症予測マーカーとしてだけでなく、認知症病態に関連する分子として病態解明につながる可能性がある。

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
病院司法精神診療部 医長

緒言

認知症の行動・心理症状 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

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、問題解決技法および認知行動療法の技術を用いたオンライン自己学習プログラム 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、その有用性を検証するための RCT を行う。また、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、介護者自身が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 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 (ロボット) 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 iSupport-J の有用性を検証するため、令和 3 年

1 月 11 日より開始した RCT を継続する。選択基準を満たし無作為割付の対象となった被験者は、ランダムで iSupport-J 介入群とウェイトリングリスト (WL) 群とに分ける。iSupport-J 介入群は、iSupport-J に 3 か月間取り組み、ベースライン、開始 1 か月時、3 か月時 (介入終了時) 及び 6 か月時 (後観察時) に心理評価とアンケート調査を実施する。WL 群では 3 ヶ月経過後から iSupport-J に 3 か月間取り組み、ベースライン、1 ヶ月時、3 ヶ月時 (介入開始時)、6 ヶ月時 (介入終了時) に心理評価とアンケートを実施する。目標症例数は各群 104 名を予定する。割付の対象とならないものの除外されない被験者については、低介護負担群として探索的に評価する。令和 3 年度は 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。令和 4 年度は RCT の中間解析を行う。令和 5 年度も引き続き RCT を行い、結果を解析してまとめ、報告を行う。

② 令和 3 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。令和 4 年度は予備的研究としての研究計画を立案する。令和 5 年度は、研究計画を倫理申請し、研究計画の妥当性や実施可能性について検討する。結果をまとめ、RCT の研究計画を立案する。

結果

① 令和 3 年 1 月 11 日から令和 4 年 10 月 26 日までの iSupport-J システム登録者数は 330 名であった。適格基準を満たしたのは 270 名で、このうち iSupport-J 介入群又は WL 群への割付対象となったのは 183 名、低介護負担群は 87 名であった。登録者 330 名の性別は女性が 77%、男性が 23%で、年齢は 50 歳代が最も多かった。各群 104 例中 80 例の 3 か月後のデータが入手できた時点で中間解析を行ったところ、3 ヶ月時点での継続率は 90.1%であった。応募者数が伸び悩んだが、再び新聞や当事者団体広報誌に広告掲載を行なったことで応募者が増加し、目標症例数に到達した。WHO が主催する web 会議に参加し、各国の iSupport 研究チームと情報共有を行った。

② 当院で開催した患者向けのイベントなどを通して、認知症患者や家族の LOVOT に対する反応を確認した。認知症患者の入院を積極的には受け入れていないこと、コロナ禍では感染拡大防止のため研究目的での病棟への立ち入りを控える必要があったことから、より実現可能性の高い方法について検討を行った。

考察

- ① 他国における iSupport の RCT において、3ヶ月時点での継続率は、インド 36.42% イギリス 82%、オーストラリア（中華圏） 85%であった。中間解析の結果、継続率が 90.1%と高く、飽きさせないための工夫やリマインドが有効に機能していると考えられる。
- 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、病棟では転倒や感染のリスクを指摘された。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

iSupport-J の有用性を検証するための RCT において、中間解析の時点で高い継続率を認めた。BPSD に対するロボットの有用性の検証については、実現可能性の高い計画の立案を模索している。

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

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、NCNP 病院認知症センターは、2018 年 9 月から、東京都小平市での自覚的認知機能障害や前臨床期認知症の人を対象として「もの忘れチェック会」を定期的に開催している。市と共に、作成されたマニュアルに従い、チェック会をほぼ隔月に開催し、データベース登録者の総数を増やし、データを充実させてきている。また、2020 年 4 月から小平市の「健康ポイント」事業に参加し、参加市民の運動活動量の変化と認知機能の変化の経時的相関を調べる研究を継続している。

方法

- ① 小平市役所、小平市地域包括支援センター、小平医師会などと連携を取りながら小平市在住の高齢者で、自らの高次機能障害（認知機能障害）を自覚しながらも日常生活を支障なく過ごしているひと（自覚的認知機能障害のひと）のデータベースを構築し、その後の経過を追跡調査する。
- ② Orange preclinical データベースおよび Orange MCI データベースのデータを拡充し(①の項も参照)、そのデータ間の関連を調べる。

倫理的問題について

前臨床期の認知症に関する研究については、すでに倫理委員会で承認を得ている。

結果

- ① 当院において認知症センターならびに認知症疾患医療センターによって運営されているもの忘れ外来から preclinical 期にあると思われる症例患者の同意を得て、データベースに登録している（2023 年 03 月 28 日現在 82 人）（昨年同時期 67 人）。
- ② 東京都を対象とする認知症前臨床期および自覚

的認知機能障害期のデータベースを構築する研究のモデルとして、小平市高齢者支援課や地域包括支援センターと協力して市に住む高齢者でみずからの「もの忘れ」を自覚しているものの日常生活に支障が出ていない症例を拾い出す早期発見する「ブレインヘルスプロジェクト」に基づき、2018 年 9 月以降、ほぼ隔月に参加者 10～20 人規模で「もの忘れチェック会」を開催しており、2022 年度は年間で 10 回開催した。

- ③ 小平市健康推進課が行っている「健康ポイント事業」に参加し、年度初めと年度終わりに自記式質問紙様式の認知機能検査である TYM-J で認知機能を評価し、インセンティブを付与して得られた市民の運動量の変化と認知機能の運動前後の差に関係があるかを確認した。2020 年度は全年齢層で運動により認知機能が上昇し、特に 60 歳代以上では運動量と認知機能改善の程度に相関があることがわかった。

考察

2020 年初から続いた COVID-19 の流行によって公開講座・講演会など人を集めて行う機会が著明に減った。このため、前臨床期の参加者の増加がなかった。また、同様の理由で、「もの忘れチェック会」の開催を見送ったり、規模を縮小し継続した。2022 年後期となってからは、規模を徐々に大きくしており、今後の参加者の増加が見込まれる。

結論

COVID-19 パンデミックにより研究の進展は妨げられたが、もの忘れ外来の受診者も 2022 年秋以降増加しており、今後ますます重要な研究になると思われる。

参考文献

1. Hanyu H, Maezono M, Sakurai H, Kume K, Kanetaka H, Iwamoto T. Japanese version of the Test Your Memory as a screening test in a Japanese memory clinic. *Psychiatry Res.* 2011 Nov 30;190(1):145-8. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.025. Epub 2011 May 13. PMID: 21570726.

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 特任研究室長

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-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と病理学的変化を解析した。

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。またこれらの症状悪化に対応する脳部位における病理学的変化を見出した。

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-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分子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 casein kinase 1 δ/ϵ phosphorylates FUS and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. Cryo-electron microscopy revealed that the structures of α -synuclein filaments from the brains of patients with PD, PDD and DLB are made of a single protofilament (Lewy fold). We also found the Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains.

We found that sleep disturbance is a possible modifiable risk factor in Parkinson' 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.

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. Using DTI-ALPS, the relationships between the deposition of amyloid- β and tau protein and glymphatic system activity were suggested in Alzheimer's Disease.

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.