

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) に伴う精神症状の発現に
血液中の炎症関連物質が及ぼす影響に関する研究 (22-5)

主任研究者 安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 部長

研究要旨

アルツハイマー型認知症 [Alzheimer's disease (AD)] の精神症状発現に、血液中のサイトカインをはじめとする炎症性物質が影響を及ぼす可能性があるが、その詳細は明らかではない。本研究においては AD 患者に対して精神症状を中心に病態の評価を行ったうえで、血液中の炎症系サイトカインを中心とした炎症関連物質に関する網羅的解析を実施し、全身性炎症と精神症状の関係性について検討を行う。また、精神症状がある程度落ち着いており PET による脳内炎症イメージング検査が可能な患者については、同時にそれを行うことで、脳内炎症の定量を行う。

現時点で、我々の結果は、全身性炎症を反映する末梢血漿中の炎症促進系サイトカインの中でも IL-6 が、AD 病理を有する患者において、幻覚妄想をはじめとする精神行動面の症状の発現と何らかの関係性を有する可能性を示している。今後、より多くの被験者データの解析を進めることで、炎症系サイトカインと精神行動面の関連について、より詳細を明らかにできることが期待される。本研究によって AD の精神行動症状について、全身および脳内炎症を介した発症機序の解明と、抗炎症作用に基づく精神症状改善にむけた治療法の開発の基盤形成が期待できる。

主任研究者

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 部長

A. 研究目的

ADの脳内に多彩な炎症反応が生じていることはよく知られている。全身性炎症とADとの関連については、いくつかの疫学研究で、感染症と認知症との関連が示唆されている。血液中の歯周菌に対する抗体やTNF- α 値がADに関連するという報告もある。こうした頭外の炎症が脳内に伝搬するには、血液を介して血液脳関門を傷害して脳に伝搬する通路のほか、血液脳関門のない脳室周囲器官や迷走神経などの神経系を伝達して脳に入る経路などが想定されている。

一方、多様な精神疾患に神経炎症が関与していることが示されている。幻覚妄想を主

症状とする統合失調症においても、神経炎症に関連する活性化ミクログリアの集積が示されている。ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンが統合失調症の症状を改善したとする報告もあり、神経炎症が病態形成に関与している可能性が推察される。

AD発症における脳内の炎症反応の重要性、および神経炎症が幻覚妄想を主症状とする統合失調症の病態形成に関与していることから、ADに伴う精神症状の病態形成においても、神経炎症が関与している可能性が高い。さらには、頭外の炎症が脳内に伝搬する機構の存在は、血液中のサイトカインをはじめとする炎症性物質が、ADの精神行動面の症状に影響を及ぼす可能性がある。本研究において、AD患者の精神行動症状と末梢血液中の炎症系サイトカイン濃度の関連を検証し、この可能性について検討を行う。

B. 研究方法

- ① AD患者において、血液中の炎症系サイトカインを中心とした、炎症関連物質についての網羅的な解析を行い、a) 全身性炎症がADの認知機能および精神症状に及ぼす影響および、b) 全身性炎症に関与する患者背景因子（年齢、性別、教育歴、既往歴、服薬、APOE遺伝子多型など）を明らかにすることで、ADの精神症状における全身性炎症の動態と役割の多面的な解明を行う。
- ② PET炎症イメージング検査が可能なAD患者については、全身性炎症と同時に、脳内炎症について定量的な評価を行い、全身性炎症と脳内炎症の関係性を評価し、同時に、それらの関係性が、ADの精神症状発現に及ぼす影響を明らかにすることで、ADの精神症状における、全身および脳内炎症を介した発症機序の解明を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。当センターの倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。

C. 研究結果

現在、症例を集めつつある過程である。現時点でAD病理陽性AD患者15名に対して、血液採取および認知症精神・行動評価の実施状況を確認のうえ、血液中のサイトカインをはじめとする炎症性物質と精神行動面の関係について評価を行っている。患者において、Geriatric depression scale (GDS)(抑うつ症状評価)、 vitality index (意欲)、Dementia Behavior Disturbance scale (DBD) (認知症行動障害評価)、Neuropsychiatric Inventory (NPI) (認知症行動・心理症状) についてデータを抽出した。血液中の炎症関連物質に関する検討において、血液データの解析を行った。その結果、全身性炎症を反映する末梢血中のサイトカインの中でも特にIL-6が、精神行動面と相関性を有することが示されつつある。現時点で得られた暫定的な結果について以下に報告する。

○ 全身性炎症を反映する末梢血中のサイトカインと精神行動評価尺度との関係
 全身性炎症を反映する血漿中の C-reactive protein (CRP)、IL1b、IL6、IL8、IL10、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、brain-derived neurotrophic factor (BDNF) について解析を行った。患者における精神行動面の尺度として、GDS、vitality index、DBD、NPI を抽出し、血液中の炎症関連物質定量値との間の関係について、相関分析を行った。下表はその結果である。

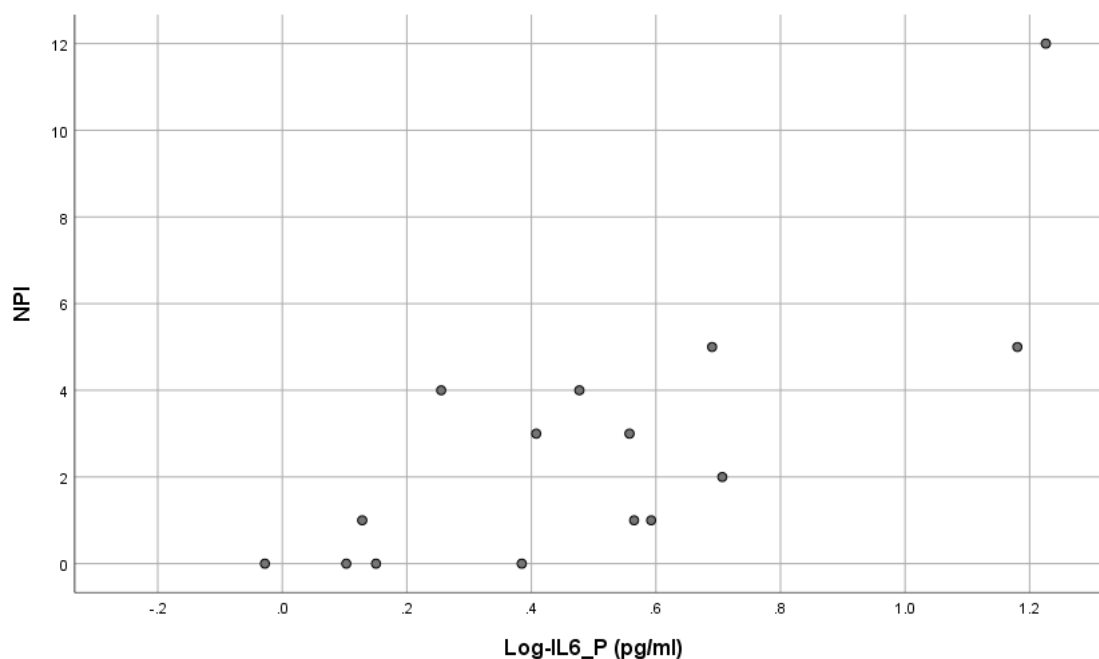
相関係数 r (P 値)

	CRP	IL6	IL8	IL10	TNF α	BDNF
GDS (抑うつ症 状)	-0.38 (0.18)	0.37 (0.20)	0.40 (0.20)	0.20 (0.58)	-0.11 (0.72)	-0.10 (0.74)
Vitality Index (意欲)	0.003 (0.99)	-0.16 (0.59)	- 0.14(0.67)	-0.09(0.80)	-0.20 (0.49)	0.02 (0.95)
DBD (認知症行 動障害)	0.22 (0.44)	0.72 (0.004)	0.20 (0.54)	0.10 (0.78)	0.003 (0.99)	0.008 (0.98)
NPI (認知 症行動・心 理症状)						
総得点	-0.03 (0.91)	0.77 (0.001)	0.14 (0.64)	0.19 (0.58)	0.01 (0.97)	-0.04 (0.89)
焦燥興奮	0.23 (0.41)	0.56 (0.03)	- 0.01(0.97)	-0.13 (0.70)	-0.02 (0.95)	0.15 (0.58)
幻覚妄想	-0.21 (0.46)	0.73 (0.002)	- 0.16(0.61)	0.28 (0.40)	0.18 (0.51)	-0.13 (0.65)
情動障害	-0.34 (0.22)	0.25 (0.38)	0.56(0.05)	0.08 (0.82)	-0.17 (0.55)	-0.28 (0.31)
意欲低下	-0.13 (0.64)	0.64 (0.01)	0.24(0.43)	0.12 (0.73)	0.13 (0.63)	-0.13 (0.66)

青 : p < 0.05、黄 : p < 0.01

炎症促進系サイトカインである IL6 は、AD 病理を有する患者において、認知症の行動・心理症状と有意な正の相関を示している。NPI で示される認知症行動心理症状の下位項目において、特に、幻覚・妄想と IL-6 の強い関係性が見出され、次いで、焦燥興奮や意欲低下とも関係性が示されている。

下図は NPI 総得点と血漿中 IL-6 の散布図である



炎症促進系サイトカインである IL6 は、AD 病理を有する患者において、認知症の行動・心理症状と有意な正の相関を示している。NPI で示される認知症行動心理症状の下位項目において、特に、幻覚・妄想と IL-6 の強い関係性が見出され、次いで、焦燥興奮や意欲低下とも関係性が示されている。

D. 考察と結論

我々の結果は、全身性炎症を反映する末梢血漿中の炎症促進系サイトカインの中でも IL-6 が、AD 病理を有する患者において、幻覚妄想をはじめとする精神行動面の症状の発現と何らかの関係性を有する可能性を示している。今後、より多くの被験者データの解析を進めることで、炎症系サイトカインと精神行動面の関連について、より詳細を明らかにできることが期待される。

また、PET 炎症イメージング検査が可能な AD 患者については、全身性炎症と同時に、脳内炎症について定量的な評価を行い、全身性炎症と脳内炎症の関係性を

評価し、同時に、それらの関係性が、AD の精神症状発現に及ぼす影響を明らかにすることで、AD の精神症状における、全身および脳内炎症を介した発症機序の解明を行いつつある。本研究によって AD の精神行動症状について、全身および脳内炎症を介した発症機序の解明と、抗炎症作用に基づく精神症状改善にむけた治療法の開発の基盤形成が期待できる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami N, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*. 2022; 26:100549.

2) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*. 2023;23:126-135

3) Yasuno F, Minami H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Season of birth and vulnerability to the pathology of Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*. 2022; 22:445-452.

4) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with ¹¹C-DPA-713. *Nucl Med Biol*. 2022; 108-109:76-84

2. 学会発表

1) 安野史彦: 教育歴などの modifiable 要因と認知予備能:第 37 回 日本老年精神医学会 第 41 回 日本認知症学会学術集会 シンポジウム 2022/11/25 東京

2) 安野史彦、南ひかる、南博之: 出生季節とアルツハイマー型認知症の病理に対する脆弱性の関係について: 第 37 回 日本老年精神医学会: 第 41 回 日本認知症学会学術集会 2022/11/26 東京

3) 安野史彦、木村泰之、小縣綾、阿部潤一郎、南博之、二橋尚志、横井克典、服部沙織、下田信義、春日健作、渡邊淳、池内健、武田章敬、櫻井孝、伊藤健吾、加藤隆司

神経炎症と認知症アジテーション症状との関係: 第 37 回 日本老年精神医学会, 第 41 回
日本認知症学会学術集会 2022/11/26 東京

4) 安野史彦、渡邊淳、木村泰之、山内夢叶、小縣綾、阿部潤一郎、南博之、二橋尚志、
横井克典、服部沙織、下田信義、春日健作、池内健、武田章敬、櫻井孝、伊藤健吾、加藤
隆司: 神経炎症を推定可能な血液バイオマーカーに関する研究 (優秀演題発表賞受賞):
第 44 回生物学的精神医学会/第 32 回神経精神薬理学会/第 52 回臨床精神神経薬理学会/第 6
回精神薬学会: 合同年会 2022/11/4 東京

F. 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