

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告
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 (役職名)

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 (役職名)

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

初年度から次年度の間において、AD 病理陽性 AD 患者 23 名に対して、血液採取および認知症精神・行動評価の実施し、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た。患者において、精神行動症状について Dementia Behavior Disturbance scale (DBD)（認知症行動障害評価）を用いて評価を行った。さらに髄液中の炎症性物質についても測定を行い、末梢血中の炎症性物質との関連を検討することで、末梢血中の炎症系物質が、障害された血液脳関門もしくは血液脳関門のない脳室周囲器官を介して脳に伝搬することで脳内炎症を惹起し、精神行動症状を引き起こす可能性について検証した。

○末梢血中のサイトカインと DBD 得点：精神行動評価尺度との関係

AD 患者の DBD スコアに反映される精神行動症状に関与する因子を特定するために、変数

減少法に基づくステップワイズ重回帰分析を施行した。従属変数を DBD 得点とし、独立変数として、年齢、性別、教育歴、APOE4 の有無、さらに血漿中の炎症関連物質：IL-1 β , IL-6, TNF- α , BDNF および CRP を導入した。

下表はその結果である。

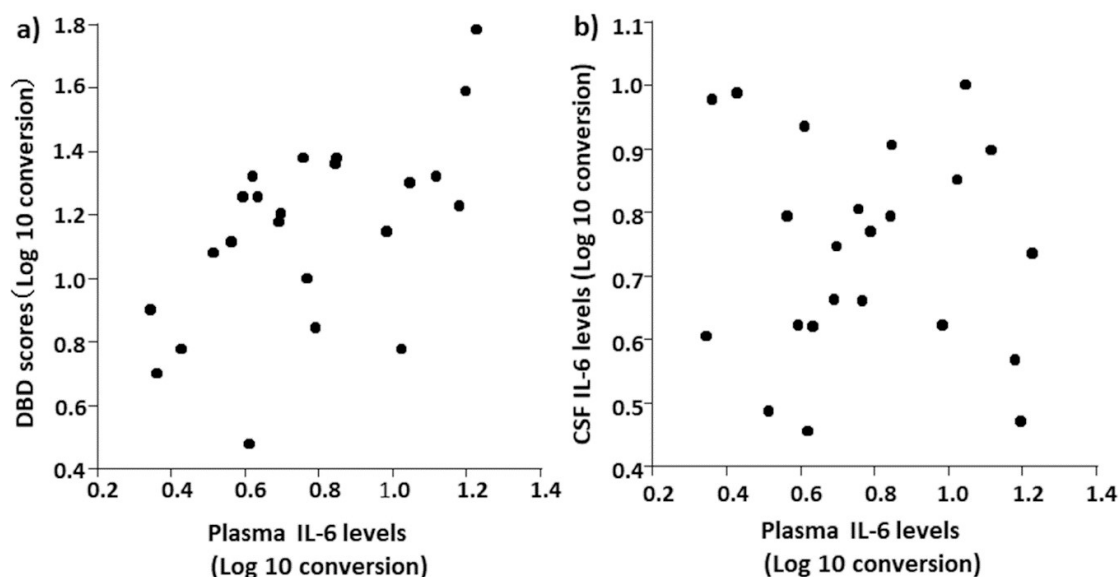
Step	t	β	P	F	df	p	Adjusted R ²
Full Model				2.18	9, 13	0.10	0.33
年齢	0.34	0.07	0.74				
性別	0.15	0.04	0.88				
教育年数	-1.87	-0.52	0.08				
ADAS-J cog スコア	-2.14	-0.48	0.05				
ApoE4 陽性	-1.13	-0.24	0.28				
CRP	0.59	0.12	0.57				
IL-1 β	1.87	0.45	0.08				
IL-6	2.78	0.58	0.02*				
TNF- α	1.69	0.35	0.12				
Final model				10.9	1, 21	0.003*	0.31
IL-6	3.30	0.58	0.003*				

*p<0.05.

最終的な精神行動症状説明モデルにおいて、血漿中の IL-6 濃度のみが示された。他の要因は最終的なモデルからは除外された。このことは血漿中 IL-6 濃度が精神行動症状に対して強い影響を有することを示している。

図 a は血漿 IL-6 濃度（横軸）と DBD 得点（縦軸）の関係を示す散布図である。スピアマン相関解析によって両者の間で有意な正の相関が示された($\rho=0.58$, $P=0.004$)。血漿中の IL-6 濃度が高いほど、精神行動症状も強い関係が示された。一方、図 b は血漿 IL-6 濃度（横軸）と髄液中 IL-6 濃度（縦軸）との関係を示す散布図である。髄液と血漿中の IL-6 濃度の間では有意な相関は見られなかった ($\rho=0.02$, $P=0.94$)。さらに、髄液中 IL-6 濃度と DBD

得点の間にも有意な相関は見られなかった($\rho=-0.24$, $p=0.28$)。



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、精神行動面の症状の発現に影響を及ぼすことを示している。一方で、末梢血中の IL-6 濃度が髄液中の IL-6 濃度と関連を有さないことは、末梢血の IL-6 が脳内に伝搬することで精神行動症状に影響を及ぼす可能性を支持しない。最終年度において、我々は炎症 PET イメージングデータを用いて、末梢血中の IL-6 が脳内の神経炎症システムへの影響を介して、精神行動症状の発現につながるのか、あるいは脳内炎症システムとは独立した機序によるものなのかさらなる検討を予定している。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. ● **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. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.*2023;114:214-220.
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(1):126-135.
3. ● **Yasuno F**, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, 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.
 4. **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.
 5. ● **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. **Yasuno F**, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T Biomarkers of Glial Activation Related to Neuroinflammation. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 2023/6/14 Yokohama
2. **安野 史彦**, 木村 泰之, 小縣 綾, 阿部 潤一郎, 南 博之, 南 ひかる, 二橋 尚志, 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 アルツハイマー型認知症での認知機能低下とミクログリア活性化 PET イメージング研究 第 38 回日本老年精神医学会 2023/10/13 東京
3. **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 アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について 第 42 回日本認知症学会 2023/11/24 奈良
4. **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
5. **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
6. **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
7. **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

8. 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