

健常高齢者の2割を占める「前臨床期アルツハイマー病」は、 一見正常だが、学習効果が乏しいことが特徴

1. 発表者：

井原 涼子(東京大学大学院医学系研究科 社会連携講座 認知症先進予防治療学 特任助教)
岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学分野 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆アルツハイマー病の病理学的変化が始まっているが、認知機能障害をまだ発症していない「プレクリニカルAD」が、日本人高齢者の2割程度を占めることを示した。
- ◆プレクリニカルADの被験者の認知機能を3年間にわたって追跡すると、記憶および遂行機能の検査での学習効果が減弱する傾向が見られた。
- ◆この特徴に留意することで、プレクリニカルADを対象とする根本治療薬の治験における被験者の効率的な選択や、新たな認知機能検査の創出が進むものと考えられる。

3. 発表概要：

アルツハイマー病の病理変化が生じているが、臨床症状の見られない「プレクリニカルAD (注1)」は、アルツハイマー病の根本治療薬による予防的な治療の対象として注目されています。しかし、日本人におけるプレクリニカルADの特徴は十分知られていませんでした。今回、東京大学大学院医学系研究科の井原涼子特任助教、岩坪威教授らの研究グループは、日本人を対象にしたJ-ADNI研究(注2)により得られたデータを用いて、60～84歳の認知機能正常高齢者の22.6%がプレクリニカルADに相当することを示しました。プレクリニカルADの被験者の認知機能は正常範囲にありますが、ミニメンタル検査(注3)や論理的記憶検査(注4)などの基本的な認知機能検査を半年～1年ごとに反復して行くと、学習効果(注5)の喪失という形で異常が検出されることを示しました。また、プレクリニカルADの中でもより進行した病期では、遂行機能(注6)課題においても学習効果の喪失が検出される傾向がありました。これらの特徴は、認知機能の低下のない高齢者の中からプレクリニカルADの人を選択する場合に、あるいはプレクリニカルADにおける認知機能障害の進行を精密に評価する際に重要と考えられます。

本研究は、新潟大学脳研究所・池内健教授、桑野良三前教授との共同研究により行われました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

近年、軽症の認知症期を中心に行われてきた、抗アミロイドβ薬などのアルツハイマー病根本治療薬の治験が相次いで不成功に終わりましたが、これは投与の時期が遅すぎたことによるものと考えられています。このため、アルツハイマー病の超早期と考えられる、病理変化は始まっているが認知機能障害の症状は現れていない「プレクリニカルAD(前臨床期アルツハイマー病)」が注目されています。プレクリニカルADは、現在開発中の根本治療薬が有効性を発揮するのに最適の投与病期と想定されるようになり、プレクリニカルADを対象とした国際共同治験も複数開始されています。わが国でプレクリニカルADを対象とする治験を効率よく設計し、実現するためには、特に日本人のプレクリニカルADの特徴をよく理解する必要があります。

ります。今回、本研究グループは、本邦で2008年から2014年にかけてアルツハイマー病初期段階の経過を明らかにすることを目的に行われたJ-ADNI研究のデータを用いて、プレクリニカルADの頻度や臨床的な特徴を解析しました。

【研究の内容】

J-ADNI研究では、60～84歳の認知機能正常高齢者154名を3年間にわたって追跡しました。そのうち84名の被験者が、追跡開始時にアミロイドPETもしくは脳脊髄液検査の一方または両方を受け、アルツハイマー病に特徴的な病理変化であるアミロイドβ蓄積の有無の評価が行われました。84名中19名(22.6%)がアミロイドβ蓄積陽性と判定され、プレクリニカルADの状態と判定されました。アミロイド陽性者と陰性者の背景データを比較すると、年齢、性別、教育年数に差はありませんでしたが、アミロイド陽性者ではアルツハイマー病のリスク遺伝子であるAPOE ε4遺伝子型の保有者が有意に多いことがわかりました。プレクリニカルADの頻度は、米国ADNIを始めとする欧米の類似研究と比べてやや低めでしたが、その原因としては、APOE ε4保有者の頻度が東洋人では低いこと、J-ADNI研究に参加された被験者の年齢が若いことなどが考えられました。

J-ADNI研究では、0、6、12、24、36か月の時点で集中的な認知機能や臨床症状の評価が行われました。アミロイド陽性者と陰性者の間で、追跡開始時点での認知機能検査や臨床評価にはほとんど差が認められませんでした。しかし、3年間の経時的変化を見ると、アミロイド陽性者ではミニメンタル検査(MMSE)や論理的記憶検査で得点の上昇が鈍い傾向が見られました(図1)。これは、健常者で見られる「学習効果」の喪失によるものと考えられました。プレクリニカルADの中でも、脳脊髄液バイオマーカーの一つであるリン酸化タウの上昇がある人は、より進んだ病期にあると考えられます。脳脊髄液バイオマーカーデータのあるプレクリニカルAD12名を、リン酸化タウが上昇していた5名、リン酸化タウが正常であった7名に分けて比較すると、背景データや追跡開始時点のデータに差はありませんでしたが、認知機能検査の経時的変化を見ると、リン酸化タウ上昇群では、トレイルメイキングテスト(注7)、カテゴリー流暢性検査(注8)といった遂行機能を評価する検査で、学習効果が失われている傾向が見られました(図2)。

【社会的意義と今後の展開】

プレクリニカルADは、APOE遺伝子のε4遺伝子型保有の頻度が高い、認知機能検査を半年から1年おきに反復して行った際の学習効果が失われているなどの特徴を示すことがわかりました。これらの特徴は、高齢者におけるプレクリニカルADの人の効率的な選択に有用と考えられ、治療薬治験において、さらに治療薬が世に出た後や、薬以外の方法による予防法の検証の際にも役立つ知見と考えられます。また、プレクリニカルADを対象とした治験では、薬の有効性を評価するために、既存の認知機能検査を組み合わせた評価尺度が用いられますが、アルツハイマー病で最も早期に異常が出現すると考えられてきた「記憶」だけでなく、「遂行機能」について学習効果の喪失が見られたことは、より効率的な認知機能評価尺度の創出につながるものと期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Alzheimer's and Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 11月19日(月) (米国東部標準時間) オンライン版

論文タイトル：Clinical and Cognitive Characteristics of Preclinical Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort.

著者：Ryoko Ihara, MD, Atsushi Iwata, MD, Kazushi Suzuki, MD, Takeshi Ikeuchi, MD, Ryozo Kuwano, MD, Takeshi Iwatsubo, MD, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院医学系研究科 社会連携講座 認知症先進予防治療学
特任助教 井原 涼子 (いはら りょうこ)

電話：03-5800-9113 (直通)

Email：rihara@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学分野
教授 岩坪 威 (いわつぼ たけし)

電話：03-5841-3541 (直通)

Email：iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院医学系研究科 総務係

電話：03-5841-3304 FAX：03-5841-8585

7. 用語解説：

(注1) プレクリニカルAD：

アルツハイマー病の病理学的特徴である脳内アミロイドβの蓄積は臨床的に発症する前から始まっていることが、亡くなった方の脳を用いた病理学的解析から判明していました。アミロイドPETや脳脊髄液バイオマーカーといった技術の発展によって、生前に脳アミロイドβの蓄積の有無を評価することが可能となり、2011年に改訂されたガイドラインでは、研究を目的とした診断として、認知機能はほぼ正常であるけれどもアミロイドβの蓄積を認める状態を「プレクリニカルAD」と定義しました。家族性アルツハイマー病の発症前からの観察研究などから、臨床的に発症する約20年前からアミロイドβの蓄積が始まっていることが判明しており、このプレクリニカルADの期間は根本治療薬の良い対象病期であると考えられています。

(注2) J-ADNI研究：

2004年より北米で始まったAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)研究に倣い、ほぼ同じプロトコルを用いて本邦でも2008年から2014年にかけてJ-ADNI研究が実施され、全国38施設で計537名の方が参加されました。J-ADNI研究では、認知機能正常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症の方を脳画像検査、脳脊髄液検査、認知機能検査、臨床評価尺度を用いて2~3年間にわたって経時的に追跡し、各臨床病期によってどのような評価方法が最も効率的に変化を検出するかを探索することを目標としました。J-ADNI研究は、全てのデータを外部研究者を含めて利用可能とすることでデータの活用促進を目指しており、J-ADNI研究のデータセットは、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) にて

公開され、適切な申請手順を行うことによって全世界の研究者が利用可能となっています。本研究でも NBDC サイトよりデータを入手しました。

(<https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0043-v1>)

(注 3) ミニメンタル検査 (MMSE) :

簡易認知機能検査の一つで、見当識や記憶、言語、視空間認知といった機能を総合的に評価する検査です。診療の場でもしばしば用いられます。30 点満点で、健常者は通常 8 割以上得点します。

(注 4) 論理的記憶検査 :

ウェクスラー記憶検査の一項目で、短い物語を聞いて覚えてもらい、直後と 30 分後にどのくらい覚えているかを調べる検査。記憶を評価する代表的な検査です。25 点満点。

(注 5) 学習効果 :

繰り返し同じ認知機能検査を行うと、得点が改善することが知られています。これを学習効果と呼びます。この現象は記憶課題に限らずさまざまな課題で見られますが、認知症の人や臨床的に客観的に捉えられる程度の認知機能障害が見られる人では起こりにくいことが知られてきました。

(注 6) 遂行機能 :

ある目標を達成するために、順序立てて物事を組み立てて行う機能。認知機能の中では高次の複合的な機能で、前頭葉が担う機能と考えられています。

(注 7) トレイルメイキングテスト :

数字、あるいは数字とひらがなの組み合わせを、順番につないでいく検査で、完遂までの時間ミスの回数が測定されます。遂行機能を評価する代表的かつ簡便な検査です。

(注 8) カテゴリー流暢性検査 :

あるカテゴリーに属する物の名前を 1 分間で可能な限り多く挙げてもらう検査。遂行機能を評価する検査で、J-ADNI 研究ではカテゴリーとして野菜と動物が用いられました。

8. 添付資料：

図 1. いずれの検査も得点が高いほど能力が高い。経過を追うとアミロイド蓄積陰性（青破線）は、経過を追うと点数が良くなっていく（グラフで右肩上がりになる）「学習効果」が見られるが、アミロイド蓄積陽性、すなわちプレクリニカル AD（赤実線）では学習効果が弱い。

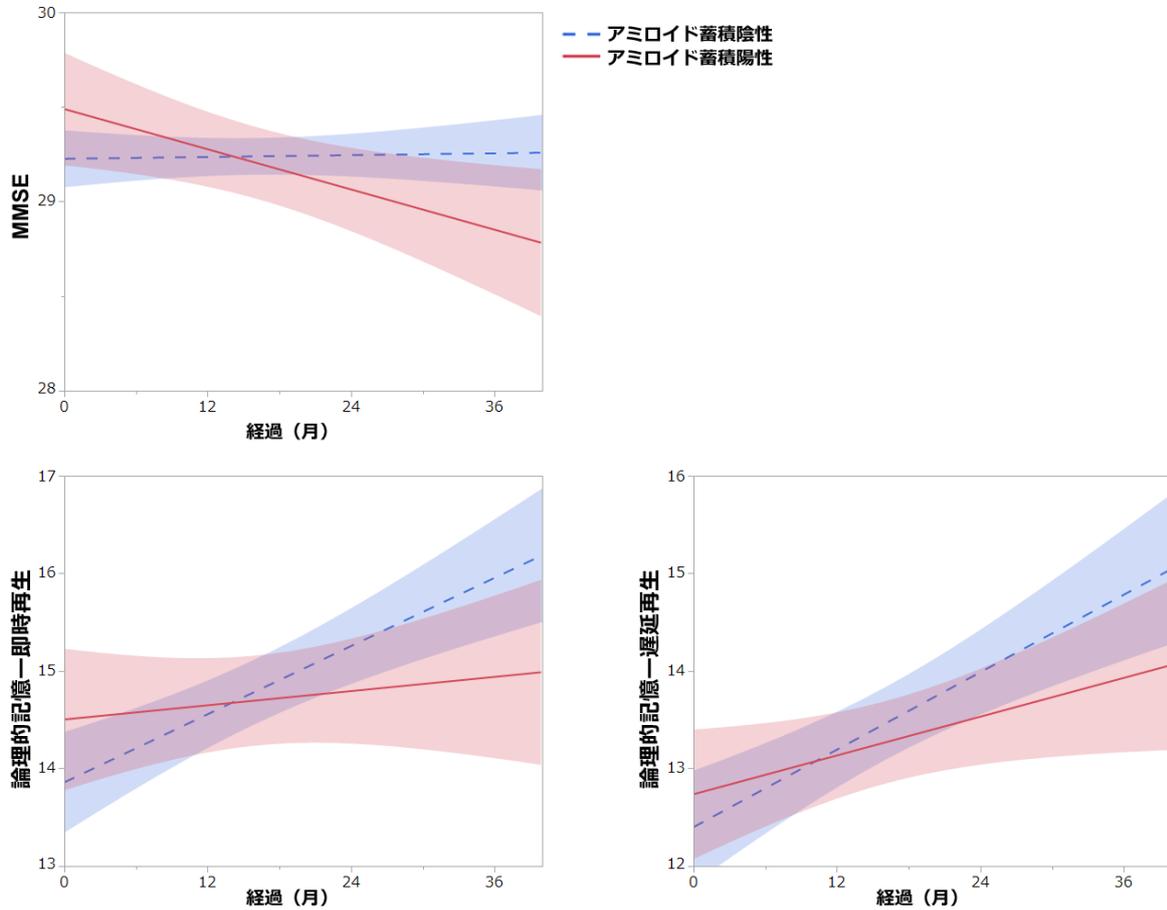


図 2. トレイルメイキングテストは得点が低いほど、カテゴリー流暢性は得点が高いほど良い。脳脊髄液リン酸化タウ正常群（青破線）では、経過とともに点数が良くなる学習効果が見られるが、脳脊髄液リン酸化タウ上昇群（赤実線）では点数は悪化する。

