

日本人の軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行に 血清カルシウム低値が関連することを同定

1. 発表者：

佐藤 謙一郎（東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 医学博士課程 2 年生）
岩田 淳（東京大学医学部附属病院 神経内科
／東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 講師）

2. 発表のポイント：

- ◆軽度認知障害は認知症に進行する前段階として重要視されています。この度、日本における研究データの詳細な追加解析を行い、軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行に関連する因子として、血液中のカルシウム値が低値であることが見出されました。
- ◆これまでの欧米からの観察研究においては、血液中のカルシウム値と軽度認知障害の進行の関連は明らかではありませんでした。本研究は、日本人の包括的な前向き観察データから軽度認知障害と血液中のカルシウム値との関連を示したアジアでは初の報告です。
- ◆今後の認知症研究・治験においては、血液中のカルシウム値およびビタミン D 値、それらにかかわる生活習慣などの情報も検討していくことが重要であるといえます。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻の佐藤謙一郎大学院生および岩田淳講師は、軽度認知障害（注 1）からアルツハイマー型認知症への移行（注 2）に、血液中のカルシウム値が低いことが関連することを新たに見出しました。本研究は、J-ADNI 研究（注 3）の血液データを中心に詳細な追加解析を、北米 ADNI 研究のデータと比較しつつ行ったものです。

J-ADNI 研究では、ものわすれを主症状とする軽度認知障害の被験者 234 名の認知機能を最長 3 年間観察したところ、約半数の被験者が 3 年のうちにアルツハイマー型認知症へ移行・進行していることが確認されました。このアルツハイマー型認知症への移行に関与する因子をさまざまに検討した結果、観察開始時点での血液中のカルシウム値が正常範囲ながらも低め（血清カルシウム値が補正後 9.2 mg/dL 未満）であることが関連因子として見出されました。一方で北米 ADNI 研究データでの解析ではそのような結果は見出されませんでした。

これまでの主に欧米からの研究報告では血液中のカルシウム値と軽度認知障害の進行の関連は不透明でした。本研究は、日本人の包括的な前向き観察データから軽度認知障害と血液中のカルシウム値との関連を示したアジアでは初の報告です。

血清カルシウム低値がアルツハイマー型認知症への移行に関連する理由は現時点では不明ですが、例えば、脳内の神経細胞の活動に影響を与える、またそれに伴い脳内のアミロイドβ（注 4）という物質の蓄積が促進される、などの機序が想定されています。一方でビタミン D 欠乏も認知機能悪化に寄与することが知られていますが、J-ADNI 研究ではビタミン D は測定されておらず、潜在的なビタミン D 欠乏による低カルシウムを反映した結果である可能性もあります。また軽度認知障害に伴う屋外活動量や食生活の変化といった要素による影響の可能性も考えられます。

今後の認知症の観察・介入研究においては、これまで十分には検討されてはこなかった、血清カルシウム値およびビタミンD値、またそれらにかかわる活動量や食生活などの情報も検討していく必要があると言えます。

4. 発表内容：

本研究では、大規模前向き観察研究であるJ-ADNI研究の血液データを中心に詳細な追加解析を、北米ADNI研究データと比較しつつ行いました。

観察開始時点で軽度認知障害と診断された234名のうち3年以内にアルツハイマー型認知症へ進行・移行した方は約50%でした。このアルツハイマー型認知症への移行に関与する因子について、今まであまり検討されていない要素を検討しました。その結果、追跡開始時点の血清カルシウム値が仮に正常範囲であっても、低めの場合にはより認知症に移行しやすいことが見出されました(図1)。なお血清カルシウム値が正常範囲を超えて低い(=異常低値)方の割合は少なく、3%未満でしたので、血清カルシウム値が「異常値」と判定されなくても低めであれば認知症に移行しやすかったと言えます。一方で、北米ADNI研究の公開データも同様に解析を行ったところ、軽度認知障害から3年以内に認知症に移行した方は追跡開始時点の血清カルシウム値は高めであり、逆の結果でした。

これまで、日本人高齢者の血清カルシウム値と認知機能障害の発症・進行との関係についてはっきりしたことはわかっていませんでした。本研究では、日本人の包括的な前向き観察データから軽度認知障害と血清カルシウム低値との関連を示したアジアでは初の報告であり、欧米の研究では見出されなかったことを日本のデータで見出し報告したという点においても意義があると考えています。

血清カルシウム低値がアルツハイマー型認知症への移行に関連する理由は現時点では不明です。基礎研究のレベルでは、血清カルシウム値の変化が脳内の神経細胞の活動に影響を与える、またそれに伴い脳内のアミロイドβという物質の蓄積が促進されることでアルツハイマー病が進行する、などの機序が想定されていますが、これらの仮説は実際の患者さんでは証明されていません。血液中のカルシウムの値に影響を与える要素として血中のビタミンDが重要ですが、J-ADNI研究ではビタミンDの値は測定されておらず、本研究における血清カルシウム低値は潜在的なビタミンD低下を反映した結果である可能性もあります。さらに軽度認知障害に伴う屋外活動量や食生活の変化といった要素による影響の可能性も考えられますが、これらについても検討できていません。このため、本研究の範囲から、血清カルシウム低値が直接的に認知機能悪化に影響しているとは必ずしも結論できないこと、また今回の結果からはカルシウム剤の服用が認知症への進行予防に繋がるわけではないことに注意する必要があります。

血液中のカルシウム値・ビタミンD値は認知症研究においてこれまで十分には検討されては来なかった項目でした。本研究成果より、今後の観察研究および治験など介入研究においては、血液中のカルシウム値およびビタミンD値、また活動量や食生活などの情報も検討していくことが重要であるといえます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Journal of Alzheimer's Disease* (オンライン版)

※Articles in pre-press に 2 月 22 日に掲載されました。Articles in pre-press には uncorrected proof が掲載され、確定版は 3 月 26 日に出版予定です。

論文タイトル : Lower serum calcium as a potentially associated factor for conversion of mild cognitive impairment to early Alzheimer's disease in Japanese Alzheimer's disease Neuroimaging Initiatives

著者 : Kenichiro Sato, Tatsuo Mano, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Naoki Tomita, Hiroyuki Arai, Kenji Ishii, Michio Senda, Kengo Ito, Takeshi Ikeuchi, Ryoza Kuwano, Hiroshi Matsuda, Takeshi Iwatsubo, Tatsushi Toda, Atsushi Iwata, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

DOI 番号 : 10.3233/JAD-181115

アブストラクト URL (Articles in pre-press) :

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad181115>

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 脳神経医学専攻

講師 岩田 淳 (いわた あつし)

電話 : 03-5800-8672 (東京大学医学部附属病院 神経内科 医局事務室)

E-mail : iwata@m.u-tokyo.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター (担当 : 渡部、小岩井)

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説 :

注 1 : 軽度認知障害

認知機能が同年齢と比較して有意に低下しているにもかかわらず、日常生活では自立した状態を指します。認知症の前段階と考えられています。日常生活で援助が必要な認知症とは一線を画します。背景としてさまざまな疾患がある事が知られており、アルツハイマー病などの進行性の疾患が原因の場合は認知症へと進行する危険が高いとされます。逆にそのような進行性の疾患がない場合には認知症へと移行しにくいと考えられています。

注 2 : 認知症への移行

軽度認知障害の方は、進行した場合日常生活での自立性が失われ、認知症と診断されることがあります。これを認知症への移行 (コンバート) といいます。当然のことながら進行性のアルツハイマー病などが軽度認知障害の背景にある場合は移行する可能性は高くなります。

注 3 : J-ADNI 研究

J-ADNI 研究は北米の ADNI 研究に習い、2008 年より日本で開始された大規模な研究です。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と認知機能の低下が進行していく過程を経時的に追跡し、どのような方が認知機能の低下が進行しやすいのかを検討する事を目標としました。全国 38 施設から 537 名の方が参加されました。そのなかで 149 名のアルツハイマー型認知症、234 名の軽度認知障害、154 名の認知機能正常高齢者の方の認知機能や

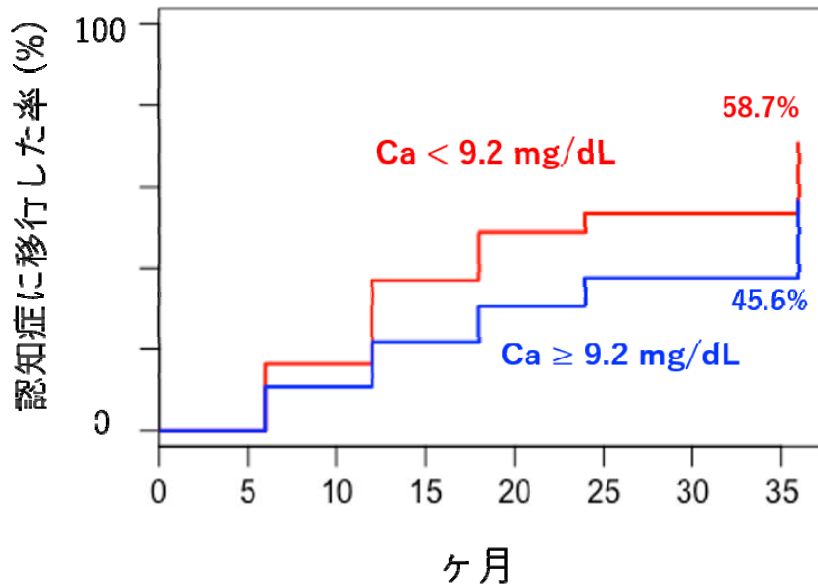
採血データ、脳画像データを最長で3年間追跡調査しました。また同時に、既往・内服薬・喫煙歴・BMI・血液データ・頭部MRIデータ・脳脊髄液データ・APOEε4遺伝子変異有無などの臨床・検査項目を最長で3年間評価・記録しました。データはバイオサイエンスデータベースセンターにて公開されており、我々もデータをそこから入手しました。

注4：アミロイドβ

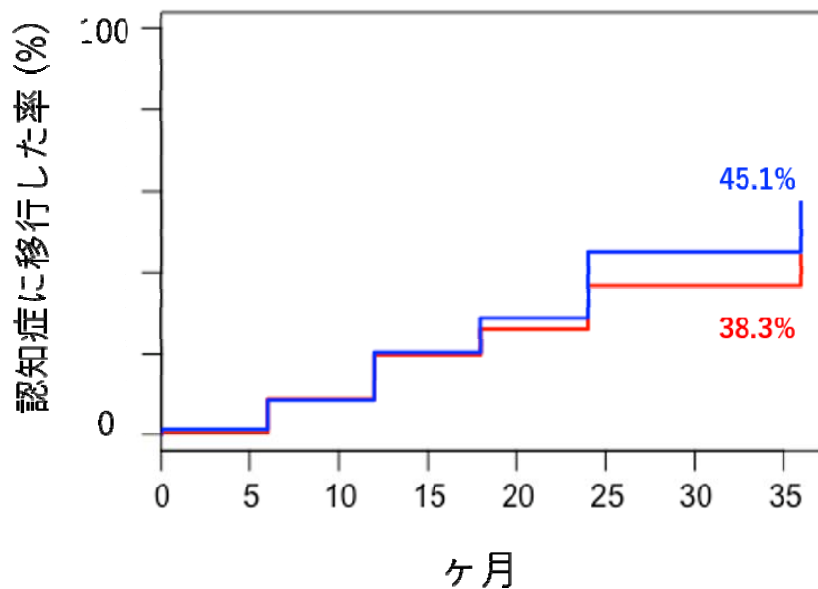
アミロイドβ (Aβ) は40個程度のアミノ酸からなる非常に小さなペプチドです。アミロイドβのうち42個のアミノ酸からつくられるアミロイドβ42はべたべたと非常に強く他のアミロイドβと結合し、脳内に蓄積してしまいます。その結果神経細胞の機能を障害し、アルツハイマー病の原因の一つになっていることが考えられています。このため、アミロイドβの産生を抑えたり、除去を促進したりすることがアルツハイマー病の治療になるのではないかと考えられていますが、その蓄積は症状が出る20年近くも前から始まっていることが最近明らかになってきたため、アルツハイマー病を発症する以前の状態から治療を行うことが重要だと考えられ始めています。

8. 添付資料：

J-ADNI研究



北米ADNI研究



(図 1)

J-ADNI 研究の軽度認知障害の被検者で、血清カルシウム値の中央値より高かった群と低かった群で 36 ヶ月間での認知症への移行率を計算しました (図は逆さ Kaplan-Meier 曲線)。J-ADNI 研究では血清カルシウム値が高い群は 3 年間で 45.6% が認知症に移行し、低い群は 58.7% が移行しました。一方で、北米の研究ではそのような傾向は見られませんでした。