

氏名	加藤 政雄
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第506号
学位授与の日付	平成26年10月6日
学位論文題名	Potential therapeutic system for Alzheimer's disease: removal of blood A β s by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients 「アルツハイマー病に対する新たな治療方法の可能性：腎不全患者における血液透析器による血中A β の除去と認知機能への影響」 Journal of Neural Transmission 119(12): 1533 – 1544. 2012. 12
指導教授	湯澤 由紀夫
論文審査委員	主査 教授 尾崎 行男 副査 教授 岩田 仲生 教授 西田 修

論文内容の要旨

【背景・目的】

認知障害を呈するアルツハイマー病の脳病変は、アミロイド β (以下A β)ペプチドが老人斑として蓄積することが特徴であり、このA β が神経障害を引き起こす。A β の中でも特にA β_{1-42} の神経毒性が強いとされる。A β は脳に存在するが、髄液の約10分の1の濃度で血中にも存在する。我々は、血液からのA β の除去がトリガーとなって、脳から血液へのA β 排泄作用となり、脳内のA β 濃度が低下するという仮説を立てた。本研究は、血中A β 除去法として、透析器(以下ダイアライザー)を用いて週3回の血液A β を除去する血液透析に着目し、非透析腎不全患者と血液透析患者の血中A β 濃度と認知機能を検討した。

【対象】

本研究は、非糖尿病腎不全患者で検討した。対象は、血液透析腎不全患者(HDRF)群:57例(透析歴13.9 \pm 9.4年)、非透析腎不全(non-HDRF)群:26例、年齢対応健常人(AMC)群:17例である。

【方法】

HDRFの透析における血漿A β の減少率、及び透析1時間、4時間でのダイアライザーによるA β 除去率を評価した。A β_{1-40} 、A β_{1-42} の測定は和光純薬の高感度ELISA法を用いた。認知障害の計測には、簡易知能テストのMini-Mental-State Examination(MMSE)を用いた。腎機能評価は、血清尿素窒素(SUN)、血清クレアチニン(CRN)、推定糸球体濾過速度(eGFR)を指標とした。統計分析は、統計ソフトJMPで解析し、群間の統計的有意差検定でp<0.05を有意とした。

【結果】

HDRFの血漿A β は、ダイアライザーで透析1時間、4時間で変化なく除去され、全身

血液での濃度は低下していた。そして実測値は、算出される予測値よりも高値であり、血液中への湧き出しが示唆された。3群でみると、血漿A β 濃度は、AMC及びnon-HDRFでは腎機能低下に伴い増加した。しかし、血液透析で血中A β を除去されるHDRFでは、透析歴が長くなっても増加はせずに、むしろ若干の減少傾向を示した。一方で認知機能については、MMSE得点の比較において、各2群間でのt検定ではnon-HDRF群で有意に低下したが、Steel-Dwass検定の3群比較では有意差はなかった。non-HDRF群の血漿A β_{1-42} の濃度は、血清クレアチニンCRN(p<0.001)、及びMMSE得点(p=0.017)と相関し、血漿A β (特にA β_{1-42})の増加は、non-HDRFの認知状態に少なからず影響を与える可能性があると思われた。そして、HDRFではnon-HDRFと比較して有意差はないものの透析経過年数により、認知機能はやや向上する傾向を示した。

【考察】

3群での比較により、非透析腎不全患者は腎機能の低下とともに血中A β 濃度が高値となる。透析患者群の血中A β が高濃度であることは、透析導入前の状態を反映していると考えられた。本研究対象数のMMSE得点の比較では3群間での有意差はつかなかったが、非透析腎不全患者で認知機能が低下することは多くの報告がある。一方、透析患者では、透析歴が長くなっても認知機能の低下傾向は見られなかった。

このことから、末期腎不全となった患者は血液透析へ導入となり、継続的に週3回の透析によって血液からA β を繰り返し除去することで、脳からのA β クリアランスを増加させることが推測でき、腎不全患者の認知機能の治療・予防に貢献する可能性がある。

【結語】

腎不全患者において血液透析により血液からA β の除去を繰り返すことは、認知機能改善に貢献する可能性がある。血液からA β を除去することで、脳内のA β を減少させることができるかについては、現在、動物およびヒト(A β イメージング、脳病理)において検討中である。

論文審査結果の要旨

現代社会において、認知症患者は約800万人と推定されている。アルツハイマー病は、この認知症の原因疾患として約7割を占めており、近年発症者が急増している疾患である。しかしながら、数々の治療法が試みられているが未だに完治させるには至っていない。アルツハイマー病は、大脳皮質にアミロイド β (以下A β)が老人斑として蓄積することが特徴であることから、このA β を血液透析で除去することで認知機能が改善するという仮説に基づき、以下の研究を行った。

本研究では、非糖尿病性の患者群のうち、週3回の血中A β を除去する血液透析患者57例、非透析腎不全患者26例、年齢対応健常人17例を対象とし、血中A β 濃度測定と簡易知能テストのMini-Mental-State Examination(MMSE)を用い認知機能を検討した。血中A β 濃度は、健常人及び非透析腎不全患者では腎機能低下に伴い増加したが、血液透析患者では若干の減少傾向を示した。認知機能については、t検定では非透析腎不全患者で有意に低下した。さらに、Steel-Dwass検定による3群比較では、血液透析患者は非透析腎不全患者と比較して有意差はないものの透析経過年数により、認知機能はやや向上する傾向を示した。

本研究は、腎不全患者における血液透析による血中A β の除去と認知機能への影響を初めて明らかにし、血液透析がアルツハイマー病に対する新たな治療方法となりうる可能性を示したものであり、学位審査委員会では学位論文として評価できると判断した。