

後期高齢者のQOLを改善する光環境の調査研究

山口大学 時間学研究所
助教（特命） 松村 律子

（共同研究者）

山口大学 時間学研究所 教授 明石 真
獨協医科大学 脳神経内科 准教授 辰元 宗人

はじめに

概日時計（約24時間周期の体内時計）は、多岐にわたる行動生理機能の日内変動を制御する体内ペースメーカーである。認知症患者において行動の概日リズム異常が顕著であることが示唆されており、これは症状悪化の原因となるのみならず介護負担を増加させる。このリズム異常の原因として、光による概日時計調節能力の低下および患者を取りまく光環境の悪化が関与すると考えられる。そこで本研究では、眼鏡型LED装置を用いて光照射を行い、概日リズムに対する効果を腕時計型の加速度計によって評価した。次に、概日時計本体への影響を調べるために、体毛採取により時計遺伝子発現リズムを評価した。

結果と考察

<眼鏡型LED装置による光照射が概日リズムに及ぼす効果：図1を参照>

行動リズム異常が著しい高度認知症を患う後期高齢者を被験者とする。患者は自力歩行ができず、一日のほとんどを施設内で生活しており、太陽光を浴びる機会に乏しい。年齢に伴って光受容能の低下が起こることから考えて、概日時計機能障害が起きていると推測される。本研究では光照射による症状や活動リズムへの改善効果を検討した。被験者の光環境の改善を実現するために、眼鏡型のLED照射装置「RE-TIMER」を使用することにした。この装置は概日時計に強く働きかける青色に近い波長の光を直接目に照射することができる。有害光を含んでおらず被験者の網膜を傷つける心配はない。この装置を起床直後から午前中までに1回あるいは2回装着してもらい（各1時間の光照射）、概日リズムの調整効果を調べた。患者は男性1名と女性4名であり、年齢は83から94歳の範囲である。MMSEのスコアは4名で2点以下であり、さらにFASTでは全患者がステージ7に分類されており、重度の認知症患者であることがわかる。

患者の毎日の生活スケジュールは規則正しいことから（6-7時に起床、8時頃に朝食、12時頃に昼食、17時前後に夕食、そして19-20時に就寝）、環境要因において患者間で大きな

違いは存在しない。しかし、患者の一日の行動パターンには大きな個人差が存在した(図のA, before LT, days 1 to 36)。全ての患者の行動リズムはメリハリに乏しく、位相異常(患者B)や断片化(患者C, D, E)が見られる。行動量測定開始後37日目より、眼鏡型LED装置(最大波長500nm)を用いて、起床後1時間の光照射を1~2回毎日実施した(図のA, after LT, days 37 to 72)。すると、患者AやDでは振幅の増大、患者Bでは夜間の活動量の明確な減少が検出された(患者Bは光照射期間の後半に急性肺炎を発病したため、信頼性が低い期間のデータは削除されている)。患者CとEでは、ほとんど何も変化が検出されなかった。経時変化の比較を容易にするために、図のBでは、3時間間隔で行動量を一週間ごとに積算して表している。

次に、光照射が患者の認知機能および非認知機能に及ぼす影響を、質問紙によるスコアによって判定した。まず、MMSEおよびFASTにおいてスコアの改善は全被験者において全く検出されなかった。NPI-Qにおいては、重症度の改善が患者Aで顕著であり、患者DとEについても僅かだが改善された。介護者の負担については、全ての被験者において改善が確認された(患者Bは肺炎のために質問紙の調査を実施していない)。データとして数値化できないが、患者AとEについては自発的に食事行動をとるようになった。

<体毛採取による時計遺伝子発現リズム位相の評価：図2を参照>

患者の頭髪を約6時間おきに数本から最大10本を採取した。全サンプルが集まってから、RNA精製と逆転写によるcDNA合成を行った後、リアルタイムPCR法(TaqMan法)によって時計遺伝子Per3, Nr1d1 (Rev-erb α) およびNr1d2 (Rev-erb β) のRNA発現量を測定した。データは、細胞種や時間によらず発現量が一定であることが知られている18S-rRNA遺伝子の発現量によって補正された。どの被験者においても、光照射の前後とも、3つの時計遺伝子発現において明確な概日リズムが確認できた。

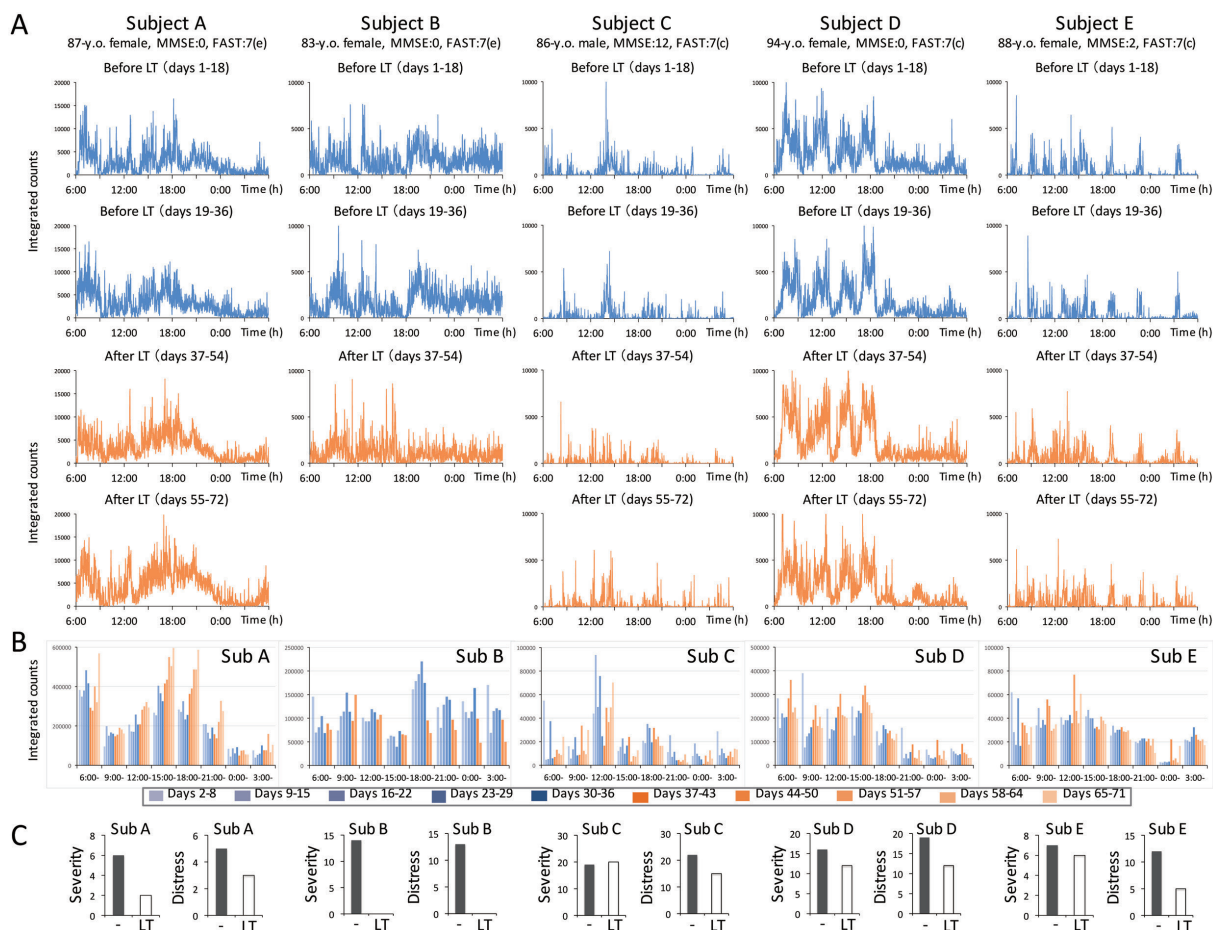
位相をできるだけ正確に評価するために、数学的モデルに基づいた位相の数値推定を実施した。以前私たちが報告しているように、3つの時計遺伝子の位相間隔は、個体によらず、およそ一定に保持されることがわかっている。この性質を利用して、Per3の位相を基準として、Nr1d1の位相をPer3よりおよそ4時間前である、Nr1d2の位相をPer3よりおよそ2時間前であると定義した。このようなモデルカーブの位相の固定化で、データ誤差などによる推定精度の脆弱性を低減することができる。

過去の私たちの研究によると、健常者の場合、社会的起床時刻の1から4時間前くらいにPer3の発現ピークが検出された。今回の推定結果では、患者のPer3の発現リズムは、光照射の有無にかかわらず、午前2時から7時の間にピークを示していた。したがって、患者の起床時刻が6から7時であることを考えると、この推定された位相はほぼ正常であるとみなすことができる。このように光照射前すでに患者の位相が正常であることから、一ヶ月以上にわたる青色光照射を行っても、大きな位相の変化は検出されなかった。ただし、光照射前において被験者間では最大で4時間程度の位相の差異が存在していたが、光照射後は約2時間程度にまで縮まっていることから、若干の概日位相の修正効果があったのかもしれない。

要 約

以上のように、個人差が大きいものの、重度の認知症であっても、光照射によって概日リズムが改善することが明らかになった。さらに、行動リズムから考えて重度の概日時計位相異常が予想されていたが、意外にも、被験者の末梢における概日時計位相は正常であることが示唆された。

マウスなどを用いた動物実験によって、光入力が概日時計調節の主経路であるものの、摂食刺激によっても概日時計は強く調節されることが良く知られている。今回の被験者の生活環境は、光による概日時計調節には必ずしも適切な環境ではないかもしれないが、毎日繰り返される規則正しい食事時刻によって概日時計の位相が正常に保たれていた可能性が考えられる。これが事実であるならば、加齢や神経変性疾患などによる光入力経路の機能低下が想定される場合は、概日時計機能を正常に保つために、規則正しい摂食時刻による概日位相調節を重視すべきだと考えられる。



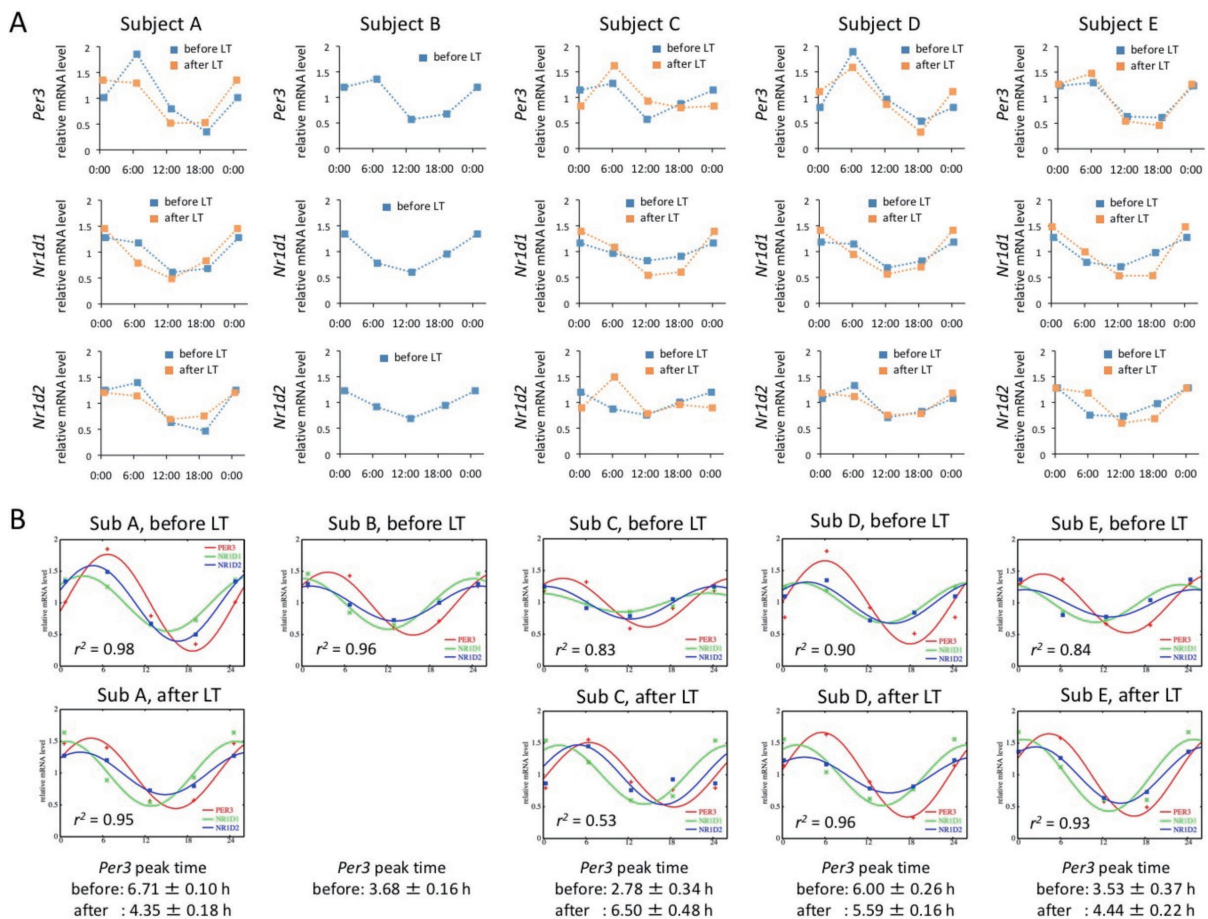
【図1】 重度の認知症であっても光照射によって概日リズムや症状が改善する

(A) 認知症を患っている後期高齢者の異常な活動リズムを示す。行動量は18日ごとに積算している。被験者は、ほとんどの時間を屋内で過ごしている。被験者の行動量は非利き腕に

装着されたアクチグラフ (GT3X-BT) によってモニターしている。活動量測定開始から37日目から、起床後に1時間 (あるいは2時間) の光照射を行っている。光照射には眼鏡型装置RE-TIMERを使用している (最大波長が500nmの500ルクスの緑色光)。水色は光照射前、オレンジは光照射後の活動リズムを示している (LT: 光照射)。MMSE (Mini-Mental State Examination) およびFAST (Functional Assessment Staging) による評価を実施した。被験者Bは光照射期間の後半に突如肺炎のために死亡した。

(B) 行動量の経時変化を比較しやすくするために、行動量を3時間単位で一週間ごとに積算した。

(C) NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) によって、光照射前後の重症度 (severity) と介護者負担 (distress) を評価した。



【図2】 認知症の後期高齢者において概日時計位相は正常である

(A) 患者の頭髪組織を用いて時計遺伝子発現リズムを調べることで、末梢における概日時計の位相を評価した。24時間にわたりおよそ6時間ごとに、2から10本程度の頭髪を根元か

ら引き抜いて採取した。トータルRNAを精製後に逆転写を行い、リアルタイムPCR法によって3つの時計遺伝子の発現レベルを定量している。データは18S-rRNAの発現量によって補正している。青色とオレンジ色のグラフはそれぞれ光照射の前と後を示している。

(B) Aにおける3つの時計遺伝子発現量に基づいて、数学的に概日時計位相の推定を実施した。位相推定の精度は時計遺伝子間の位相を固定することで上昇する。すなわち、Per3とNr1d1の位相間隔、Per3とNr1d2の位相間隔はそれぞれ、 4 ± 0.5 時間、および 2 ± 0.5 時間と定義された。上段のグラフは光照射前、下段は光照射後を示している。点は実際の測定値を示しており、カーブが数学的に推定された発現リズムである。推定されたPer3の位相が95%信頼区間とともにグラフの下に示されている。 r^2 は決定係数である。