

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591026

研究課題名(和文) マルチモーダル視覚刺激による軽度認知機能障害の早期診断とサブタイプ分類

研究課題名(英文) Early diagnosis and subtype classification of mild cognitive impairment using multimodal visual stimuli

研究代表者

山崎 貴男 (YAMASAKI TAKAO)

九州大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：70404069

研究成果の概要(和文)：

マルチモーダル視覚刺激を用いた視覚誘発電位、事象関連電位(ERP)、機能的MRI(fMRI)により、健常若年成人、老年成人、軽度認知機能障害(MCI)およびアルツハイマー病(AD)における脳の反応性の違いを検討した。その結果、MCIとAD患者では、運動視刺激に対するERPおよびfMRI反応が健常老年成人に比べ有意に低下することが分かった。以上より、運動視刺激を用いたERPやfMRI反応がMCI患者の非侵襲的早期診断法として最も有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

By using visual evoked potentials, event-related potentials (ERPs) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) with multimodal visual stimuli, we investigated the difference in the brain response among healthy young adults, old adults and patients with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). As results, we found that ERP and fMRI responses for motion stimuli were significantly decreased in patients with MCI and AD compared to healthy old adults. Therefore, ERP and fMRI responses for motion stimuli are the most useful for early detection of MCI non-invasively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：神経内科学，臨床神経生理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：軽度認知機能障害，アルツハイマー病，認知症，事象関連電位，視覚誘発電位，機能的MRI，マルチモーダル視覚刺激，サブタイプ

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 軽度認知機能障害(MCI)は正常と認知症の中間(グレイゾーン)であり、アルツハイマー病(AD)の前駆段階として注目されている。MCIの病因は変性疾患、血管障害、精神障害など臨床的に多様であると考えられている。

MCIは健忘型-単領域MCI、健忘型-多領域MCI、非健忘型-単領域MCI、非健忘型-多領域MCIの4つのサブタイプに分類される。この中で健忘型MCIがADに高率に移行することが分かっている。従って、サブタイプ分類をより客観的により正確に行うことで、ADに移行

する可能性が高い健忘型 MCI 患者を早期に検出し、早期に治療を開始することが AD の発症予防のために重要である。

(2) 視覚情報は網膜レベルで機能の分化が既にみられる。網膜の大細胞系(速い処理系)は 1 次視覚野(V1)から 5 次視覚野(V5)を通り、頭頂葉に至る背側路を形成する。この背側路は運動視と粗い形態視に重要である。一方、網膜の小細胞系(遅い処理系)は V1 から下側頭葉(4 次視覚野, V4)に至る腹側路を形成し、細かい形態視と色覚を司る。

(3) 我々は視覚路を分離して機能評価できる各種の視覚刺激を開発し、非侵襲的脳機能計測法(視覚誘発電位(VEP)、事象関連電位(ERP)、機能的 MRI(fMRI))により健常成人における低次～高次視覚情報処理の脳内基盤の解明を行ってきた。我々が開発したマルチモーダル視覚刺激を用いた VEP、ERP および fMRI を用いると、健忘型 MCI 患者をより定量的・客観的に同定することができる可能性がある。

## 2. 研究の目的

我々が開発した視覚路を分離して機能評価できるマルチモーダル視覚刺激を用いた VEP、ERP および fMRI により、MCI 患者の並列的視覚路の機能障害を定量的・客観的に評価する。それにより AD へ移行する可能性が高い健忘型 MCI 患者を早期に発見し、早期治療に貢献する。

## 3. 研究の方法

### (1) VEP・ERP 実験

〈対象〉 健常若年成人群, 健常老年成人群, MCI 患者群, AD 患者群各 12 名を対象とした。

〈刺激(図 1)〉

1) 白/黒の低コントラストサイン波刺激(低次レベル背側路刺激): 高頻度(8Hz)で反転させると、反転頻度に対応した正弦波様波形が得られる。

2) 等輝度色刺激(低次レベル腹側路刺激): 200 ミリ秒呈示すると、N120 が誘発される。

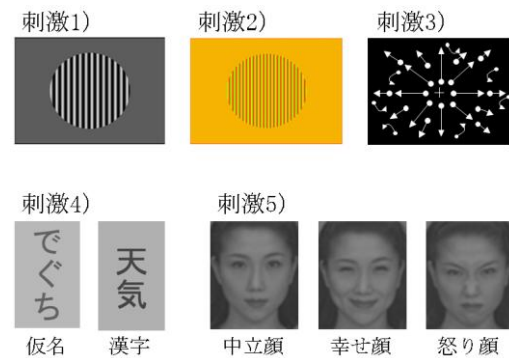
3) 運動視(放射状 optic flow)刺激(高次レベル背側路刺激): 400 個のランダムドットを用いて共同運動レベル 90%で刺激すると、N170 と P200 が誘発される。

4) 文字刺激(仮名刺激, 漢字刺激)(高次レベル腹側路刺激): 800 ミリ秒呈示すると、N170 が誘発される。

\*仮名刺激は、高次レベル背側路の評価もできる。

5) 顔刺激(中立顔, 幸せ顔, 怒り顔)(高次レベル腹側路刺激): 300 ミリ秒呈示すると、N170 が誘発される。

図 1: マルチモーダル視覚刺激



〈記録〉 EGI 社製 128 チャンネル高密度脳波計を使用し、VEP と ERP を記録した。

〈解析〉 刺激 1) では、得られた正弦波様波形をフーリエ分析し、振幅と位相を定量化する。刺激 2) 3) 4) 5) では、得られた主成分を振幅と潜時により定量化する。各刺激について、各群間での脳反応の違いを検討した。

### (2) fMRI 実験

〈対象〉 健常若年成人群, 健常老年成人群, MCI 患者群, AD 患者群各 12 名を対象とした。

〈刺激〉 VEP・ERP 実験で最も顕著な異常を示した運動視刺激(高次レベル背側路刺激)を用いた。放射状 optic flow 刺激と水平方向運動刺激の 2 種類を用いた。

〈記録〉 GE 社製 3 テスラ MRI 装置を使用して、ブロックデザインで、BOLD 反応を記録した。

〈解析〉 SPMS を使用し、各刺激間および各群間での脳反応の違いを検討した。

## 4. 研究成果

### (1) VEP・ERP 実験

#### ① 健常若年成人における脳内基盤

低次レベル視覚路の機能評価では、白/黒の低コントラストサイン波刺激では後頭部優位の正弦波様波形が得られ(図 2: 刺激 1)), 等輝度色刺激では後頭部優位の N120 が誘発された(図 2: 刺激 2))。

高次レベル視覚路の機能評価では、放射状 optic flow 刺激では頭頂部優位の N170 と P200 が誘発された(図 3: 刺激 3))。文字刺激では仮名、漢字ともに左側頭部優位の N170 が誘発され(図 3: 刺激 4)), 顔刺激では中立顔、幸せ顔、怒り顔の全てで右側頭部優位の N170 が誘発された(図 3: 刺激 5))。また、これら全ての刺激で低次レベル視覚路の反応を反映する後頭部優位の P100 が誘発された(図 3: 刺激 3) 4) 5))。

図 2 : 低次レベル視覚路の機能評価

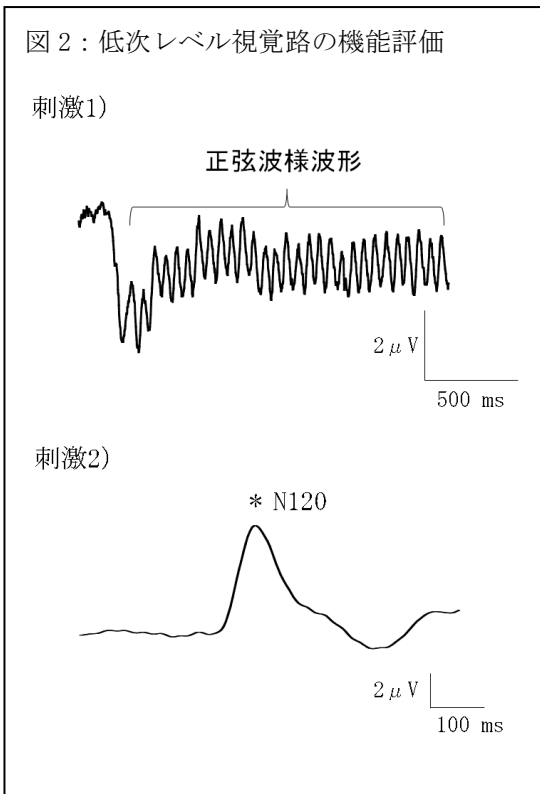
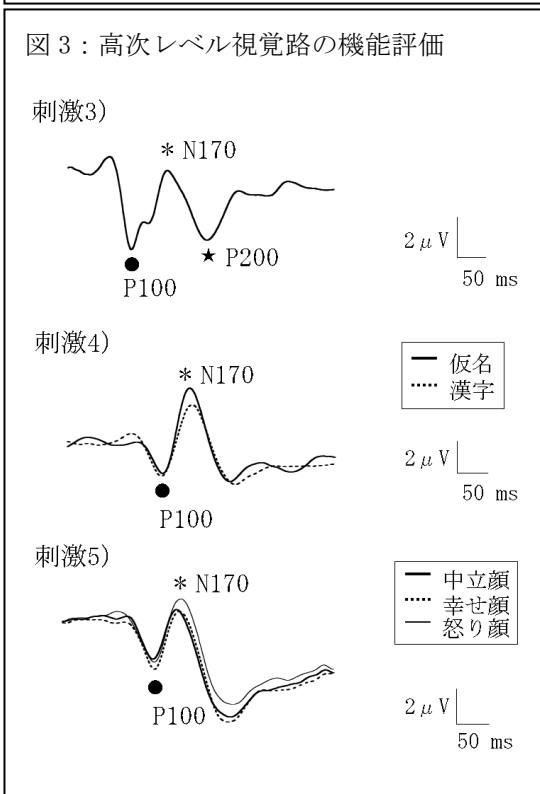


図 3 : 高次レベル視覚路の機能評価



eLORETA を用いて放射状 optic flow 刺激の N170 と P200 の発生源を検討したところ、N170 は V5、P200 は下頭頂小葉に推定された。また脳磁図を用いて文字刺激の N170 の発生源を推定すると、仮名刺激の N170 も下頭頂小葉に推定された。

## ② 健常老年成人における脳内基盤

全ての刺激で健常若年成人と同様の波形が得られた。

低次レベル視覚路の機能評価では、健常老年成人群は健常若年成人群に比べて、白/黒の低コントラストサイン波刺激における正弦波様波形の位相(潜時に相当)、等輝度色刺激における N120 の潜時ともに有意な遅延を認めた。

高次レベル視覚路の機能評価では、健常老年成人群は健常若年成人群に比べて、放射状 optic flow 刺激の N170 と P200、文字刺激の N170、顔刺激の N170 の全ての潜時が有意に遅延していた。その一方、全ての刺激で P100 潜時は群間で差はなかった。さらに放射状 optic flow 刺激では P100 振幅が増大した。

以上の所見から、加齢により並列的視覚路は低次～高次レベルまで全般性に機能が低下することが分かった。また高次レベル刺激を処理する際には、高次レベル視覚路の機能低下に伴い、代償的に低次レベル視覚路の機能が增強する可能性が考えられた。

## ③ MCI 患者における脳内基盤

MCI 患者群においても、全ての刺激で健常若年成人群、健常老年成人群と同様の波形が得られた。MCI 患者群は健常老年成人群に比べて、放射状 optic flow 刺激の P200、仮名刺激の N170 の潜時が有意に遅延しており、特に放射状 optic flow 刺激の P200 において著明であった。その他の成分は全て群間で有意な差は認めなかった。

我々の健常若年成人における検討で、放射状 optic flow 刺激の P200、仮名刺激の N170 ともに下頭頂小葉由来ということが分かっていることから、MCI 患者では下頭頂小葉すなわち高次レベル背側路の障害があることが分かった。

## ④ AD 患者における脳内基盤

AD 患者群において、放射状 optic flow 刺激に対する ERP 反応を調べたところ、重症化につれて、P200 潜時が遅延すること、あるいは誘発不能になることが分かった。

## (2) 機能的 MRI 実験

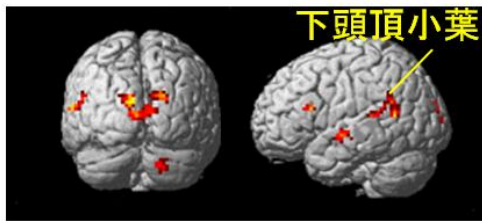
### ① 健常若年成人における脳内基盤

MCI 患者では、VEP・ERP 実験で放射状 optic flow 刺激に対する反応が最も低下していたことから、放射状 optic flow 刺激を用いて、機能的 MRI による検討を行った。コントロール刺激として、水平方向運動刺激も用いた。

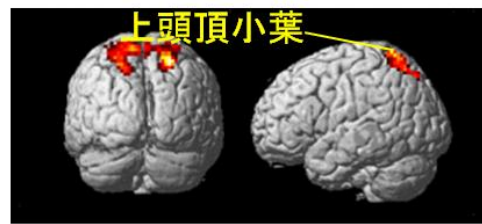
その結果、放射状 optic flow 刺激では、下頭頂小葉の有意な活性化が見られた。一方、水平方向運動刺激では、上頭頂小葉の活性化を認めた(図 4)。

図4：運動視刺激に対する fMRI 反応

(a)放射状optic flow刺激



(b)水平方向運動刺激



近年，サルにおいて，背側路は下頭頂小葉に投射する腹－背側路と上頭頂小葉に投射する背－背側路の2つの経路に分かれると報告されており，本結果は，ヒトにおいても両経路が存在する可能性を示唆する。

②健常老年成人における脳内基盤

健常若年成人と同様に，放射状 optic flow 刺激では，下頭頂小葉の活性化，水平方向運動刺激では，上頭頂小葉の活性化を認めた。

③MCI 患者における脳内基盤

健常老年成人と異なり，放射状 optic flow 刺激では，下頭頂小葉の活性化がみられなかった。一方，水平方向運動刺激では健常老年成人と同様に上頭頂小葉の活性化を認めた。

従って，MCI 患者では背側路，特に腹－背側路（下頭頂小葉）が選択的に障害されていることが分かった。

④AD 患者における脳内基盤

AD 患者では，健常老年成人でみられた放射状 optic flow 刺激での下頭頂小葉の活性化がみられなかった。しかしながら，健常老年成人とは異なる部位（下頭頂小葉の後方部）の活性化と上頭頂小葉の活性化を認めた。

従って，AD 患者では，MCI 患者と同様に下頭頂小葉の機能低下があるが，代償的に下頭頂小葉後方部と上頭頂小葉（背－背側路）の機能が亢進する可能性が考えられた。

以上のように，VEP・ERP 実験および fMRI 実験の所見から，放射状 optic flow 刺激を

用いた ERP (P200) 反応（下頭頂小葉由来成分）と fMRI での下頭頂小葉の活性化が，健忘型 MCI 患者の早期診断バイオマーカーとして有用であることが分かった。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 23 件）

①Yamasaki T, et al. Understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A mini-review on fMRI and ERP studies. *Neurol Res Int*, in press(査読有).

②Yamasaki T, et al. Electrophysiological evidence for selective impairment of optic flow perception in autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord* 5 (1): 400-407, 2011(査読有).

③Fujita T, Yamasaki T, et al. Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder: evidence from visual evoked potentials. *Res Autism Spectr Disord* 5 (1): 277-285, 2011(査読有).

④Goto Y, Yamasaki T, et al. Innovation for visual stimuli: From the retina to primary visual cortex. *Proceedings of 2010 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, 142-145, 2010(査読有).

⑤Yamasaki T. Motion perception in cognitive disorders. *Proceedings of 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia*, 58-59, 2009(査読有).

⑥Ogata K, Okamoto T, Yamasaki T, et al. Pre-movement gating of somatosensory-evoked potentials by self-initiated movements: the effects of ageing and its implication. *Clin Neurophysiol* 120 (6): 1143-1148, 2009(査読有).

⑦Yamasaki T, Goto Y, Kinukawa N, Tobimatsu S. Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence. *Epilepsia* 49 (9): 1611-1618, 2008(査読有).

⑧Yamasaki T, et al. A deficit of dorsal stream function in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*, in press, Abstract(査読有).

⑨Yamasaki T, et al. Aging of the parallel visual pathways in humans. *Clin Neurophysiol* 121 (S1): S107, 2010, Abstract(査読有).

⑩Yamasaki T, et al. Neural basis of

familiar voice recognition in preschool children: A near-infrared spectroscopic study. Clin Neurophysiol 121 (S1): S147, 2010, Abstract(査読有).

⑪Goto K, Sugi T, Goto Y, Yamasaki T, et al. Quantitative analysis of VEP on difference between sinusoidal pattern and rectangular pattern. Clin Neurophysiol 121 (S1): S101-S102, 2010, Abstract(査読有).

⑫Horie S, Yamasaki T, et al. Differential effects of spatial frequency on the processing of Japanese Kanji and Kana: An MEG analysis. Clin Neurophysiol 121 (S1): S153, 2010, Abstract(査読有).

⑬Fujita T, Kamio Y, Yamasaki T, et al. Neural basis of abnormal face perception at a preattentive level in autism spectrum disorders. Clin Neurophysiol 121 (S1): S265-S266, 2010, Abstract(査読有).

⑭Yamasaki T, et al. A NIRS study on the neural mechanism of voice recognition in preschool children. Clin Neurophysiol 121 (7): e23, 2010, Abstract(査読有).

⑮Horie S, Yamasaki T, et al. Neural substrates of reading Kanji and Kana words: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol 121 (7): e23, 2010, Abstract(査読有).

⑯Horie S, Yamasaki T, et al. Neural mechanisms of reading Japanese Kanji and Kana words: An fMRI study. Clin Neurophysiol 120 (5): e160, 2009, Abstract(査読有).

⑰Nagaike A, Mitsudo T, Nakajima Y, Ogata K, Yamasaki T, et al. A study on “temporal assimilation” in the visual modality. Clin Neurophysiol 120 (5): e171, 2009, Abstract(査読有).

⑱後藤和彦, 杉剛直, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 正弦波パターンと矩形波パターンの2種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析. 臨床神経生理学 39 (1): 10-17, 2011(査読有).

⑲後藤純信, 吉田健, 山崎貴男, 他. 半側空間無視の病態生理. 認知神経科学, 2011(査読無).

⑳山崎貴男, 他. 自閉症スペクトラムにおける運動認知機構. 臨床脳波 51 (8): 463-469, 2009(査読無).

㉑後藤純信, 山崎貴男, 他. 視覚刺激のイノベーション. 臨床脳波 51 (12): 713-720, 2009(査読無).

㉒三好克枝, 大八木保政, 山崎貴男, 他. 九州大学病院における神経内科・精神科共同のもの忘れ外来. 6年間の診療の検討. 神経治療学 25 (5): 597-603, 2008(査読有).

㉓後藤純信, 桐元光, 田原弘幸, 山崎貴男. より豊かな生活に貢献する医療技術に関する研究. 直流電流刺激による一過性脳機能調節法を用いたヒトの視覚系と前庭・小脳系の機能連関の解明: 失調患者に対する新たなリハビリテーション手法の開発に向けた基礎研究. 医科学応用研究財団研究報告 25, 67-71, 2008(査読無).

[学会発表] (計 24 件)

①Yamasaki T, et al. Aging of the parallel visual pathways in humans. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, October 28-November 1, 2010, Kobe, Japan.

②Yamasaki T, et al. Neural basis of familiar voice recognition in preschool children: A near-infrared spectroscopic study. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, October 28-November 1, 2010, Kobe, Japan.

③Goto K, Sugi T, Goto Y, Yamasaki T, et al. Quantitative analysis of VEP on difference between sinusoidal pattern and rectangular pattern. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, October 28-November 1, 2010, Kobe, Japan.

④Horie S, Yamasaki T, et al. Differential effects of spatial frequency on the processing of Japanese Kanji and Kana: An MEG analysis. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, October 28-November 1, 2010, Kobe, Japan.

⑤Fujita T, Kamio Y, Yamasaki T, et al. Neural basis of abnormal face perception at a preattentive level in autism spectrum disorders. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, October 28-November 1, 2010, Kobe, Japan.

⑥Katagiri M, Yamasaki T, et al. Familiar voice processing in children with ASD. IX International Congress Autism-Europe, October 8-10, 2010, Catania, Italy.

⑦Goto Y, Yamasaki T, et al. Innovation for visual stimuli: From the retina to primary visual cortex. 2010 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, June 13-15, 2010, Australia.

⑧Yamasaki T, et al. Visual agnosia and cerebral akinetopsia. BIT's 1<sup>st</sup> Annual World Congress of NeuroTalk 2010, May 25-28, 2010, Singapore.

⑨Yamasaki T. Motion perception in cognitive disorders. 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia,

December 11-12, 2009, Okayama, Japan.

- ⑩山崎貴男, 他. 軽度認知機能障害患者における並列的視覚路の機能変化. 第 15 回認知神経科学学会学術集会, 7/17-18, 2010, 島根.
- ⑪安田雄一朗, 杉剛直, 西田茂人, 山崎貴男, 他. 脳波モデルを用いた視覚刺激誘発反応の特徴解析. 平成 21 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 3/6, 2010, 福岡.
- ⑫後藤和彦, 杉剛直, 山崎貴男, 他. 2 種類の刺激パターンにおける視覚誘発電位差異の定量評価. 平成 21 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 3/6, 2010, 福岡.
- ⑬上原平, 山崎貴男, 他. 脳内機能的ネットワークのハブ領域. アルツハイマー病との関連. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/18-20, 2009, 北九州.
- ⑭山崎貴男, 他. 光トポグラフィーを用いた幼児の音声認知機構の研究. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/18-20, 2009, 北九州.
- ⑮堀江静, 山崎貴男, 他. 漢字・仮名の脳内処理機構. 脳磁図による検討. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/18-20, 2009, 北九州.
- ⑯杉剛直, 後藤和彦, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 輝度変化の異なるフリッカー刺激における視覚誘発電位の特徴解析. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/18-20, 2009, 北九州.
- ⑰山崎貴男, 他. 自閉症スペクトラムの早期診断指標の探索. 音声刺激を用いた光トポグラフィーによる検討. 第 14 回認知神経科学学会学術集会, 7/25-26, 2009, 東京.
- ⑱緒方勝也, 山崎貴男, 他. 局所ジストニアにおける皮質 SEP の随意運動前 gating 異常. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/12-14, 2008, 神戸.
- ⑲長池淳, 光藤崇子, 中島祥好, 緒方勝也, 山崎貴男, 他. 視覚刺激を用いた「時間知覚の同化現象」に関する研究. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/12-14, 2008, 神戸.
- ⑳堀江静, 山崎貴男, 他. 漢字・仮名の脳内処理機構. 機能的 MRI による検討. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/12-14, 2008, 神戸.
- ㉑後藤純信, 山崎貴男, 他. 視覚機能の評価. 視覚刺激のイノベーション. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/12-14, 2008, 神戸.
- ㉒緒方勝也, 山崎貴男, 他. 不随意運動の神経生理学. 大脳基底核疾患における皮質 SEP の自己ペース運動前 gating 異常. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11/12-14, 2008, 神戸.
- ㉓堀江静, 山崎貴男, 他. 漢字・仮名の脳内

処理機構. 第 32 回日本神経心理学会, 9/18-19, 2008, 東京.

㉔長池淳, 光藤崇子, 中島祥好, 緒方勝也, 山崎貴男, 他. 視覚刺激における時間知覚の同化現象. 第 13 回認知神経科学学会学術集会, 7/12-13, 2008, 東京.

〔図書〕(計 4 件)

- ①Yamasaki T, et al. Electrophysiological assessment of the human visual system. Nova Science Publishers, New York, in press.
- ②Yamasaki T, et al. Motion perception in autism spectrum disorder. In: Columbus AM, Ed. Advances in Psychology Research, Volume 82, Nova Science Publishers, New York, in press.
- ③Yamasaki T, et al. Motion perception in healthy humans and cognitive disorders. In: J Wu, Ed. Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical applications. IGI Global, Hershey, Pennsylvania, 156-161, 2011 .
- ④Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, et al. Visual ERPs and cortical function. In: Ikeda A, Inoue Y, Eds. Progress in Epileptic disorders, Volume 5, Event-related potentials in patients with epilepsy: from current state to future prospects, Libbey Eurotext, Paris, 37-48, 2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山崎 貴男 (YAMASAKI TAKAO)  
九州大学・医学研究院・特任助教  
研究者番号：70404069

### (2) 研究分担者

大八木 保政 (OHYAGI YASUMASA)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：30301336

### (3) 連携研究者

なし