2版

様　式　C－19、F－19－1、Z－19　(共通)

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 30 年　 8 月 27 日現在

機関番号：17102
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2017
課題番号：15K09353

研究課題名（和文）脳コネクトーム可視化によるアルツハイマー病での分子病理進展機序の解明

研究課題名（英文）Brain connectome change associated with propagation of amyloid beta in Alzheimer's disease.

研究代表者
山下　謙一郎（Yamashita, Kenichiro）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00596687

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：安静時fMRI/MEG撮像による脳コネクトーム変化を検出し，アミロイドPETによる病理学的異常を可視化することを当初の目的とした。AD患者において安静時fMRIを実施し、健常人と比較して後部帯状回と内側前頭葉との機能的結合が減少することを証明した。さらにADの特徴的な時間時間見当識が不良な症例では、後部帯状回と右中側頭回との機能的コネクトーム変化が生じることを見出し論文にまとめ報告した。時間見当識障害にともなう安静時fMRIを用いたコネクトーム変化を見出すことができたため、今後AD患者での脳コネクトーム変化に伴う病理学的変化を確認するためのアミロイドPETによる研究の準備を進めていく。

研究成果の概要（英文）：　This study aimed to elucidate asscoation brai connectome change and paropagation of beta amyloid protein. We revealed the association impairment of orientation for time and dysconnection from posterior cingulate gyrus to riht middle temporal gyrus. We intended to elucidate the relation functional connectivity change and pathologoical change associated with other higer fuction including memory impairment. furthermore we will investigate the pathlogivcal change according to the connectome of AD using PET in future.

研究分野：神経内科学

キーワード：アルツハイマー病　安静時機能的MRI　脳コネクトーム

１．　研究開始当初の背景

AD は変異型 Aβ が蓄積して神経細胞死を来す変性疾患である。AD 患者の脳内では Aβ を主体とする老人斑が多発するが、このアミロイドを[11C]PiB などのトレーサーで標識するアミロイド PET が実用化されている。また老人斑周囲には形態的に肥大したミクログリアが集結している病理像が認められる (季斌ら、2012 図 1)。近年 AD 脳でのミクログリアは貪食作用のみならず、種々のサイトカイン/ケモカインや炎症性メディエーターを放出することが判明している。これらが神経炎症を惹起して AD の病態進行に関与するとされる。このミクログリアの活性化を[11C](R)PK-11195 をトレーサーとして可視化できるミクログリア PET も近年実用化されている。また核医学だけでなく、近年の機能的 MRI (fMRI)、拡散テンソル撮像 (DTI) や脳磁図 (MEG) の発達により脳の詳細な形態や機能的構造が明らかにされつつあり、脳コネクトームと総称されている。安静時 fMRI や安静時 MEG の研究では、健常人で DMN をはじめとする複数の機能的ネットワークの存在が証明されている (Buckner et al, 2009 図 2)。健常人では Human Connectome Project として神経細胞の正確な構造･機能的結合パターンを解明する試みが進行中である。一方 AD 患者では DTI による研究で後部帯状回などのいわゆる機能的ネットワークのハブ領域と大脳連合野との線維連絡が減少することが判明している。また安静時 fMRI では AD の病勢進行に伴い、ネットワーク間同士の機能的結合が減少することも報告されている。このように神経機能画像の発達により、AD 患者での構造的･機能的脳コネクトームの変化の知見が集積されつつある。

２．研究の目的

近年本邦では高齢化の進行とともに認知症患者数、特にアルツハイマー病 (AD) の患者数が急増している。脳内での変異型 β-アミロイド (Aβ) 蛋白凝集が AD 発症に関与するとされるが、凝集部位に好発部位がある理由､その進展様式は判明していない｡一方健常人では MRI 拡散テンソル撮像/安静時機能的 MRI により、安静時に脳活動が上昇する部位である Default Mode Network (DMN) をはじめとした複数の機能的結合によるネットワークの存在が証明され、脳コネクトームと総称されている。DMN と変異型 Aβ の凝集好発部位の解剖学的な相同性から、DMN の神経細胞の過剰発火が Aβ 凝集に関与しているという説もある。当研究では脳機能的ネットワークの神経活動の過活動が、AD の分子病理学的異常を引き起こしているという仮説のもとに研究を行う。神経活動の過剰発火による①変異型 Aβ の細胞外凝集、②ミクログリア活性化、③ 酸化ストレス増加を介した細胞内変異型 Aβ の蓄積を、正確な脳コネクトーム抽出とアミロイド･ミクログリア PET で明らかにすることを目的とする。さらに経頭蓋磁気刺激 (TMS) とアポモルフィンによる治療を行い、脳コネクトームと PET 所見の変化を、AD 治療の定量的指標として使用可能にすることも目的とする。

３．　研究の方法

研究計画・方法（概要）※ 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

1) 【研究参加者登録と実験準備】

九州大学「脳の健康クリニック」受診者及び九大神経内科関連病院にもの忘れを主訴に受診した患者のうち、AD と診断された患者と正常加齢と診断された者を対象とする。当研究への参加を依頼し、同意を得られた患者には書面で同意書を取得する。被験者の人数としては30人/年を予定している。研究参加者に対して HDS-R/MMSE/ADAS-Jcog 等の認知機能検査を行う。続いて頭部MRI構造画像にて脳萎縮を確認するが、同時に安静時fMRI/DTI撮像を行う。続いて安静時MEG撮像を施行する。血液異常や脳血管障害などの器質的疾患を有する患者は研究から除外する。また同意が得られた患者では初診時にアミロイド･ミクログリアPET撮像も行う。

図２ 安静時脳機能的ネットワーク

【安静時fMRI解析方法】

各被験者のEPI画像を標準化、平滑化の前処理をSPM8を用いて行う。CONN ソフトウェア (http://www.nitrc.org/projects/conn) を用いて独立成分分析を行い、安静時の脳機能的結合パターンを明らかにする。複数の機能的結合のハブをnodeとして抽出し、これらの解剖学的情報を安静時MEG解析に利用する。

【安静時MEG解析方法】

安静時fMRI解析で得られたnodeの解剖学的情報を用いて, 各node間のMEG信号の時間的相関を計算する。空間分解能に優れた安静時fMRIでの解剖学

的情報を、時間分解能に優れたMEG信号に適応することで、より正確な機能的コネクトームを抽出することができる。
【DTI解析方法】
安静時機能的MRIの独立成分分析で得られた大脳皮質上のnodeのうち、安静時MEG解析で有意な相関が得られたもの同士をテンソル解析の始点・終点として、構造的脳コネクトームを抽出する。機能的/構造的コネクトームそれぞれで、AD群と正常加齢群の統計的差分画像を計算し、AD特異的コネクトーム変化を抽出する。
【PET解析方法】
解剖学的標準化を行った上で，同一患者での脳コネクトーム解析で得られたAD特異的変化の画像を重ねて表示する。これにより脳コネクトームとPET所見の同時比較が可能となる。研究参加者の登録：九州大学病院および関連病院もの忘れ外来を受診した患者のうち、ADと診断された患者を対象とする。これらの患者のうち研究への参加の同意が得られた患者を経時的にフォローする。上記研究参加者において一般認知機能検査を施行し、頭部MRI撮像にて脳萎縮を評価する。その際同時に安静時fMRI/DTI撮像を行う。また安静時MEG撮像も行い、初診時の機能的・構造的脳コネクトームを各人毎に抽出する。同意が得られたAD患者では初診時にアミロイド・ミクログリアPETも施行して「ADと正常加齢群での脳コネクトームの所見の差異の検討」「ADでの脳コネクトームとPETでの病理学的異常部位の比較検討」を行う。
研究参加者にはAchEI薬を投与するが、同意が得られた参加者ではAchEI薬に加えて、TMS刺激もしくはアポモルフィン投与を行う。治療開始 24 週後を目処に、fMRI/DTI/MEG 撮像とアミロイド・ミクログリア PET 撮像を再検する。神経機能画像解析から得られた脳コネクトームと PET 所見を比較検討し、「AchEI 薬による脳コネクトームと PET 所見の経時変化の検討」、「TMSとアポモルフィン治療群での脳コネクトームと PET 所見の治療前後の比較」「AchEI / TMS / アポモルフィン治療群間での脳コネクトームとアミロイドPET 所見の比較」を行い、神経機能画像を用いた AD 病理の進展様式の解明と新規治療での薬効判定の定量化を目指す。
平成 28 年度以降は開始後約 24 週後にMMSE・ADAS-Jcog の認知機能検査を再検する。約 24 週後に fMRI/DTI/安静時 MEG 撮像を再検する。また同意が得られた患者ではアミロイド・ミクログリア PET 再検も行う。AchEI 群での再検時と初診時の脳コネクトームと PET での統計画像の差分を比較することで、AchEI 薬による脳コネクトームと PET 所見の経時変化の検討を行う。TMS 群とアポモルフィン群それぞれで、再検時と初診時の脳コネクトームと PET での統計画像の
差分による TMS とアポモルフィン治療群での脳コネクトームと PET 所見の治療前後の比較を行う。
・AchEI 群と TMS 群、AchEI 群とアポモルフィン群の再検時の脳コネクトームと PET での統計画像の
差分による AchEI / TMS / アポモルフィン治療群間での脳コネクトームとアミロイド PET 所見の比較を実施する。

4．研究成果

まず安静時fMRI/MEG撮像によるマクロの脳コネクトーム変化を検出し，アミロイド・ミクログリアPETによるミクロの病理学的異常を可視化することを当初の目的とした。AD患者において安静時fMRIを実施し、健常人と比較して後部帯状回と前頭葉との機能的結合が減少することを証明した。さらにADの特徴的な臨床徴候である時間見当識と脳コネクトームとの関連を検討したところ、時間見当識が不良なAD症例では、後部帯状回と注意ネットワークに属する右中側頭回との機能的コネクトーム変化が生じることを見出し学会発表を行うとともに、論文にまとめ報告した(Brain imaging and behavior, in press)。安静時fMRIを用いたマクロのコネクトーム変化を見出すことができたため、今後ミクログリアによる変化がコネクトーム変化に伴うかどうかを検証するためアミロイド・ミクログリアPETによる研究の準備を進める予定である。さらに通常の抗認知症薬に加えて反復経頭蓋磁気刺激や、抗アミロイド効果が報告されているアポモルフィンを使用することでADによるコネクトーム変化が改善するかどうかも検証する。
また九大病院での研究にて有意な結果が出れば、福岡市内の関連病院神経内科でも症例を登録し、さらに多数例での検討を行う。また分担研究者である九州大学神経治療学助教である上原平は、九州大学病院でてんかん患者の診療にあたっている。当研究手法が確立した場合はて

んかん患者での病態進行あるいは治療による脳コネクトーム変化を抽出し、てんかん治療におけるバイオマーカー確立のための研究を行っていく予定である。

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　1　件）

Yamashita K, Uehara T, Prawiroharjo P, Yamashita K, Togao O, Hiwatashi A, Taniwaki Y, Utsunomiya H,　Matsushita T, Yamasaki R, Kira J: Functional Connectivity Change between Posterior Cingulate Cortex and Ventral Attention Network Relates to the Impairment of Orientation for Time in Alzheimer's Disease Patients. Brain Imaging Behav 2018 (in press)

〔学会発表〕（計 1 件）

Yamashita K.Functional connectivitychanges related to cognitive improvement by acetylcholine esterase inhibiters in Alzheimer disease.
The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017)

〔図書〕（計　0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
山下謙一郎（Ymashita, Kenichiro）
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：00596687

(2)研究分担者
上原　平（Uehara, Taira）
九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：306315857

(3)連携研究者

(　　　)

研究者番号：

(4)研究協力者

(　　　)