

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19721

研究課題名（和文）主観的認知障害のコネクティビティ解析によるアルツハイマー病超早期診断法の開発

研究課題名（英文）Development of early diagnosis method for Alzheimer's disease using brain network analysis of subjective cognitive impairment

研究代表者

牧野 多恵子 (MAKINO, TAEKO)

名古屋大学・未来社会創造機構・特任助教

研究者番号：70735406

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：主観的認知障害の安静時脳機能的結合および脳内神経線維の構造的結合の特徴を明らかにするため、主観的認知障害を有する高齢者の認知機能検査・脳画像検査を実施した。記銘力課題成績結果により高群・低群に分けた横断的な2群間比較を行ったが、脳画像に関して有意な群間差は得られなかった。その理由としてサンプルサイズの不足が考えられ、適切なサイズのデータ数を収集することが今後の課題であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to clarify a characteristic of resting state functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging of older adults with subjective cognitive impairment. We examined the cognitive function and the brain imaging of the subjects. We performed the cross-sectional comparison of the brain imaging between the low memory group and the high memory group, and there are no significant differences. It needs to increase the number of subjects.

研究分野：神経心理学 臨床心理学

キーワード：主観的認知障害 アルツハイマー病 安静時機能的磁気共鳴画像 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

加齢とともに増加する認知症は、患者本人や家族の生活を崩壊させるとともに多額の医療や介護費用を要することから、予防や治療方法の確立は喫緊の課題である。認知症の主な原因疾患として全体の半数を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に対する根治療法はいまだ確立されていないが、AD 早期での薬物治療は、進行期での介入よりも有効性が高いことが知られており、早期診断法の開発は重要な課題であるとされる。

認知症の前駆状態とされるのが、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) である。中でも特に記憶力障害を伴う MCI は高率で (10~15%/年) AD へ移行する (Petersen et al.: Arch Neurol. 2001;58:1985-1992.)。最近では、その MCI の前駆段階とされる主観的認知障害 (Subjective Cognitive Impairment: SCI) が注目されている。SCI は、主観的な認知機能低下 (もの忘れの自覚) を有するが客観的な認知機能障害は見られない状態を指し、年に 7~8% が MCI に移行するとされる (Gauthier et al.: Lancet. 2006;367:1262-1270.)。認知症に対するハイリスク状態として SCI はますます注目を増しているが、SCI の有する病理学的基盤は十分に解明されていない。

AD の早期診断において最近注目されているのが、脳画像検査である。脳領域間の機能的結合を測定する安静時機能的磁気共鳴画像 (resting state functional magnetic resonance imaging: rsfMRI) を用いた研究では、Default Mode Network の障害が AD で見られるとの報告が散見される。AD は健常者に比べて、後部帯状回と海馬の活動の相関が低下していることが示されており (Greicius et al.: PNAS. 2004;101:4637-4642.)、同様の傾向が MCI でも見出されているが (Sorg et al.: PNAS. 2007;104: 18760-18765.)、SCI では明らかでない。脳内の神経線維の構造的結合を測定する拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI) を用いた検討では、AD および MCI では健常者に比して異なる白質異常の存在が報告されているが (Chua et al.: Curr Opin Neurol. 2008;21:83-92.)、SCI では明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は、SCI の rsfMRI および DTI 画像の特徴を明らかにすることを目的とする。明らかにしようとするのは以下の 2 点である。

- (1) 記憶力課題成績を認知症リスクマーカーとして活用し、認知症リスクの高低による rsfMRI・DTI 画像の特徴を解明する (横断解析)。
記憶力課題成績により対象者を高群と低群とに分けた上、rsfMRI による安静時脳機能的結合および DTI による脳内神経線

維の構造的結合の比較をそれぞれについて行う。

- (2) 記憶力課題成績の経時低下の有無による rsfMRI・DTI 画像の特徴を解明する (縦断解析)。
記憶力課題成績は、AD にて経時的に低下することが報告されている。本研究では経時的な悪化が見られた群とそうでない群とに分けた上、1) にて行われた解析と同様の解析を実施する。

3. 研究の方法

<対象>

研究対象は、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション (名古屋大学 COI: 人がつながる“移動”イノベーション拠点) の支援によって行われた「地域在住高齢者の介護予防プログラムの開発と効果検証」研究参加者から抽出した。当研究では、高齢者の生活機能を調査する自記式の基本チェックリストのうち、認知機能に関する項目「周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあると言われますか」「自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか」「今日が何月何日かわからない時がありますか」の 3 項目のうち 1 項目でも該当した 65~85 歳の高齢者を対象としている。これを主観的認知障害を有する高齢者として操作的に定義し、この研究参加同意者に対して、脳画像検査希望の有無を紙面にて聴取し、希望者を本研究対象として選定した。

<測定項目>

- (1) 認知機能項目: 臨床心理士による 1 対 1 の面接法にて実施した。
 - ・ 全般的認知機能: Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - ・ 記憶力: WMS-R 論理記憶 即時再生 / 遅延再生
 - ・ 言語能: 単語想起課題 カテゴリ想起 / 語頭音想起
 - ・ 作業記憶: WAIS 数唱
 - ・ 精神運動速度: WAIS 符号
 - ・ 実行機能: ストループテスト トレイルメイキングテスト
- (2) 血液検査
 - ・ アポリポ蛋白 E
- (3) 脳画像検査: 3.0T MRI を実施した。基礎疾患のスクリーニングとして頭部 MRI T2 強調画像を行い、解剖画像として脳容積画像 (3D MP-RAGE) を行った上で、以下の撮像を実施した。
 - ・ 安静時機能的磁気共鳴画像 (rsfMRI)
 - ・ 拡散テンソル画像 (DTI)rsfMRI および DTI 画像は、Statistical Parametric Mapping8 (SPM8) で解析可能なデータに変換した。

< 研究 1 >

記銘力課題成績の高低により対象者を 2 群に分割し、2 群間の rsfMRI および DTI 画像の差異を解析する。

< 研究 2 >

半年後に追跡調査を行う。記銘力課題成績の経時低下の有無により対象者を 2 群に分割し、2 群間の rsfMRI および DTI 画像の差異を解析する。

4 . 研究成果

< 研究 1 >

主観的認知障害を有する高齢者 27 名の認知機能検査および血液検査を実施し、脳画像検査を予定した。内 5 名は、撮像禁忌要件(血管内デバイス等)に該当したため、脳画像撮像は 22 名に対して実施した。

記銘力課題 (WMS-R 論理記憶遅延再生) 成績は、図 1 のような分布を示した。中央値で 2 群に分け、5 点以下を低群・6 点以上を高群と定義した。各群について、ApoE 4 保有の内訳を表 1 に示す。

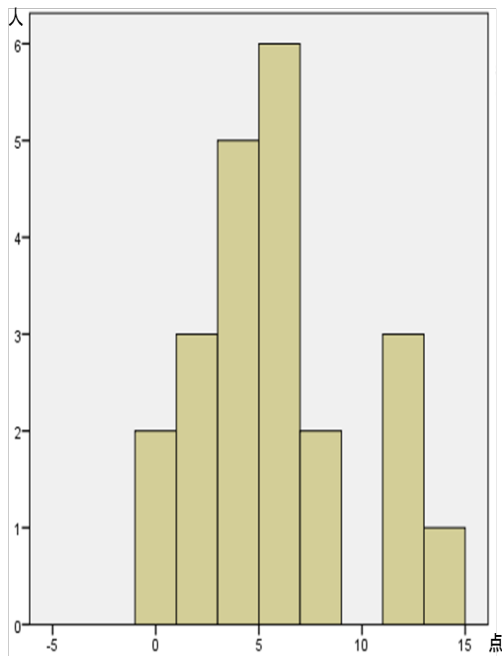


図 1 WMS-R 論理記憶遅延再生成績分布

		APOE 4	
		有	無
記銘力	低群	5	7
	高群	1	9

表 1 ApoE 4 保有の内訳

rsfMRI および DTI 画像の低群・高群の群間比較においては、統計的に有意な結果は得られなかった。

その理由として、サンプルサイズの不足が最大の要因として考えられた。脳画像解析における適正なサンプルサイズについてはさまざまな議論があるが、1 群 10 名規模のサイズでは、誤差が過大となった可能性が否めない。さらに、対象者は全て高齢者であったため、個々の脳容積あるいは萎縮の程度に多大なばらつきが認められた。脳形態のばらつきが、解析結果に影響を与えた可能性も考えられる。

今後、サンプルサイズを増やすことで、脳容積あるいは萎縮の程度、また ApoE 4 保有状況を調整因子として加えた解析が必要であると考えられた。

< 研究 2 >

研究 1 の対象者のうち、6 ヶ月間の経過観察後に同様の認知機能検査を実施できたのは 11 名であった。内 1 名は撮像禁忌要件に該当する状況となり、脳画像撮像は 10 名に対して実施した。

記銘力課題 (WMS-R 論理記憶遅延再生) 成績は、図 2 のような推移を示した。全ての参加者の成績が上昇傾向を示していた。経時低下を示した者がいなかったことから、経時低下の有無による rsfMRI および DTI 画像の群間比較は不可能となり、解析は断念せざるを得なかった。

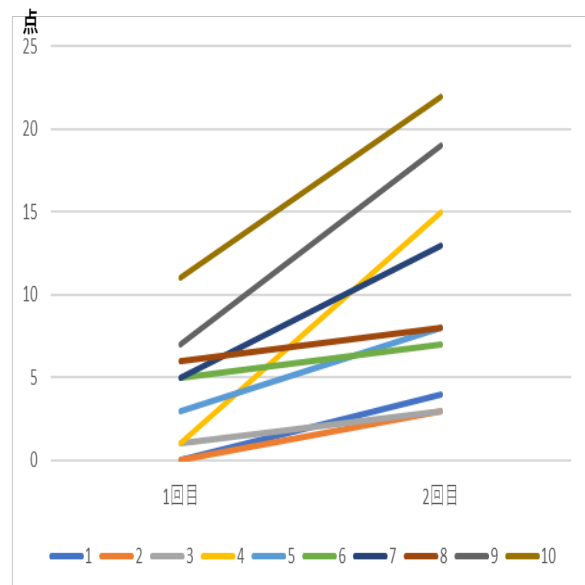


図 2 WMS-R 論理記憶遅延再生成績推移

追跡期間を半年間とやや短めに設定したために、学習効果が保たれており成績が上昇した可能性が考えられた。

<まとめ>

本研究は、SCI の rsfMRI および DTI 画像の特徴を明らかにすることを目的として実施した。今回の検討では、認知症リスクマーカーを記銘力課題成績とした場合のリスク高低における脳画像上の特徴の差異は見出せなかった。

高齢者の脳画像解析において、脳容積あるいは萎縮の程度、また ApoE 4 保有状況を調整した解析の必要性が指摘されている。今後、サンプルサイズを増やすことで、そのような rsfMRI および DTI 画像に影響を与え得る要因を加味した解析を行う必要があると考える。

<引用文献>

Petersen et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol.2001;58:1985-1992.

Gauthier et al. Mild cognitive impairment. Lancet.2006;367:1262-1270.

Greicius et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. PNAS. 2004;101:4637-4642.

Sorg et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. PNAS.2007;104: 18760-18765.

Chua et al. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. Curr Opin Neurol. 2008;21:83-92.

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)

Hiroyuki Umegaki, Taeko Makino, Kazuki Uemura, Hiroyuki Shimada, Takahiro Hayashi, Xian Wu Cheng, Masafumi Kuzuya, The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. Frontiers in Aging Neuroscience, 9, Mar.2017. (査読有)
doi: 10.3389/fnagi.2017.0072

[学会発表](計6件)

牧野多恵子, 梅垣宏行, 林尊弘, 成憲武, 吉田安子, 島田裕之, 葛谷雅文, 異なる運動要素が地域在住高齢者の認知機能に及ぼす影響-ApoE 4による層別の検討-, 第35回日本認知症学会学術集会, 東京国際フォーラム(東京都千代田区), 2016年12月1日~3日.

梅垣宏行, 牧野多恵子, 上村一貴, 島田裕之, 葛谷雅文, 地域在住高齢者におけるインスリン抵抗性と認知機能の関連, 第35回日本認知症学会学術集会, 東京国際フォーラム(東京都千代田区), 2016年12月1日~3日.

牧野多恵子, 梅垣宏行, 林尊弘, 成憲武, 吉田安子, 島田裕之, 葛谷雅文, 基本チェックリストにおける主観的認知機能と客観的認知機能との関連, 第6回認知症予防学会学術集会, 東北大学(宮城県仙台市), 2016年9月23日~25日.

Taeko Makino, Hiroyuki Umegaki, Xian Wu Cheng, Yasuko Yoshida, Hiroyuki Shimada, Hiroko H.Dodge, Masafumi Kuzuya, Effects of Aerobic, Resistance, or Combined training on Cognitive Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto(Canada), 2016年7月22日~28日.

牧野多恵子, 上村一貴, 梅垣宏行, 成憲武, 島田裕之, 葛谷雅文, 異なる運動要素が地域在住高齢者の認知機能に及ぼす影響 豊田市運動介入ランダム化比較試験-, 第58回日本老年医学会学術集会, 石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢・金沢市アートホール(石川県金沢市), 2016年6月8日~10日.

牧野多恵子, 上村一貴, 梅垣宏行, 成憲武, 島田裕之, 葛谷雅文, 地域在住高齢者における主観的認知障害の関連要因に関する検討-豊田市運動介入研究ベースラインデータより-, 第57回日本老年医学会学術集会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2015年6月12日~14日.

6. 研究組織

(1)研究代表者

牧野 多恵子 (MAKINO, Taeko)
名古屋大学・未来社会創造機構・特任助教
研究者番号: 70735406

(2)研究分担者

なし