

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09118

研究課題名(和文) 認知症リスクの早期発見：事象関連電位P300潜時と脳機能ネットワークの研究

研究課題名(英文) Early detection of dementia: Evaluation of P300 components of visually evoked Event-Related Potentials and Cortical activity of the resting default mode network

研究代表者

浅海 靖恵 (Asami, Yasue)

大分大学・福祉健康科学部・客員研究員

研究者番号：20530091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：(1)安静時DMNの皮質活動量の特徴：後部帯状回の皮質活動量は健常群に比べ、中間群では低下し認知症群では上昇していた。BA31における中間群と健常群を鑑別するカットオフ値は0.00143であった。(2)P300成分の特徴：Pz部位において、「泣き」「笑い」条件ともに中間群が健常群に比べ最大振幅は有意に低下し潜時は有意に延長した。「泣き」条件下での中間群と健常群を鑑別するカットオフ値は最大振幅9.65 μ V、潜時442.5msecであった。(3)安静時DMN皮質活動量、事象関連電位P300の最大振幅・潜時ともに認知症リスクの早期発見に有用な精神生理学的指標となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

簡便かつ非侵襲であるP300最大振幅・潜時のカットオフ値をスクリーニング項目に加えた、新たな手法での物忘れ予防検診を実施することで、認知症リスクの早期発見・治療に寄与することができる。

研究成果の概要(英文)：(1)Characteristics of cortical activity in the resting DMN: The amount of cortical activity in the posterior cingulate gyrus was lower in the middle group and higher in the dementia group than in the healthy group. The cutoff value for distinguishing between the intermediate group and the healthy group in BA31 was 0.00143. (2) Characteristics of the P300 components: The maximum amplitude was significantly lower and the latency was significantly longer in the intermediate group than in the healthy group in both the "crying" and "laughing" conditions at the Pz site. The cutoff value for distinguishing between the intermediate group and the healthy group under the "crying" condition was a maximum amplitude of 9.65 μ V and a latency of 442.5 msec. (3) This suggests that both the cortical activity of the resting DMN and the maximum amplitude and latency of the event-related potential P300 are useful psychophysiological indicators for early detection of dementia risk.

研究分野：予防医学 認知症

キーワード：認知症 P300 DMN eLORETA 早期発見

1. 研究開始当初の背景

認知症の厚労省科研費研究班である朝田らの調査によると、平成 24 年の我が国の認知症高齢者は 462 万人、予備軍は 400 万人と報告されており、認知症を減らすためには、早期に発見し早い段階で治療的介入をすることが必要である。我々も、平成 18 年より年 8 回の「物忘れ予防検診」にて、HDS-R や MMSE 等の神経心理検査、探索眼球運動および NIRS 脳血流測定を実施することで、要治療の可能性がある軽度認知症の方々の発見に努め、一定の成果 (27 年度検診者数：約 180 名) を収めてきた。

しかしながら、認知症の予備軍である軽度認知障害 (MCI) の中から、アルツハイマー型認知症 (AD) へ移行する可能性が高い群 (高リスク群) を見つけ出し、できるだけ早期に治療したいという我々の目的が十分に達成されたとは言い難い。また AD では、発症の 20 年位前から、病気の要因の一つであるアミロイド ペプチドが脳内に蓄積するといわれ、プレクリニカル期という臨床症状のない時期があると考えられているので、健常とスクリーニングされた方の中にも将来 AD へ移行する高リスク群が潜んでいる可能性がある。今後、我々が MCI やプレクリニカル期で積極的に介入していく為には、これまでの検診項目に加え、病気の進行の目印になる新たな「バイオマーカー」が必要であり、我々はこれまでの物忘れ外来における研究により、脳波を用いた「事象関連電位 P300 潜時」にその可能性を見出した。

事象関連電位 P300 とは、一般的にはオドボール課題において、刺激提示後 300ms 付近に出現する最大の陽性成分のことであり、認知機能を反映する生物学的指標として広く知られている。P300 成分は大脳辺縁系連合野から海馬に至る部位の総合的賦活により発生し、P300 振幅が注意資源の分配量を、P300 潜時が注意資源の分配スピードを示すとされ、認知症では P300 潜時が延長することが報告されている。(Polich, 2005; 参考文献 1)

我々もこれまでに、情動関連視覚誘発刺激 (赤ん坊の泣き・笑い写真) を用いた脳波研究において、もの忘れ外来患者を、MMSE・HDS-R のスコアを基準に、アルツハイマー型認知症群 (ADG)・健常群 (HG)・中間群 (MG) に分け、さらに MRI の VSRAD-Z スコアを基準に MG を高リスク群 (HRMG)、低リスク群 (LRMG) に分類し、これら 4 群における P300 最大振幅と P300 潜時を解析した。その結果、特に「泣き刺激」において、P300 潜時の群間有意差 (図 1 参照) と、P300 潜時と HDS-R、MMSE、VSRAD-Z スコアとの間に有意な相関がみとめられ、P300 潜時が AD ならびに将来 AD に進行する危険性の高いリスク群の早期発見に有用な指標となる可能性が示唆された。

また最近の安静時 fMRI を用いた AD 研究では、default mode network (DMN) という頭頂葉内側部と前頭葉内側部を中心とする大域的脳ネットワークの機能的結合性の低下がホットトピックであり、それは AD だけでなく MCI やプレクリニカル期においても観察されたとの報告 (Petrella, 2011; 参考文献 2) がある。

今回、我々はこの DMN を中心とした脳機能ネットワークに注目し、安静時と課題遂行時の脳波を、『eLORETA-ICA』を用いてネットワーク解析 (図 2 参照) し、P300 潜時との関連性について検証することとした。eLORETA は、脳波計や脳磁計上で測定された電気活動を、脳アトラス上に描く解析手法であり、脳電位の分布だけでなく、脳部位間における機能的連関 (LORETA connectivity) やネットワーク (eLORETA-ICA) の解析が可能であり、我々もこれまでに P300 ピーク潜時を指標とし空間解析を行ってきた。なお eLORETA-ICA 解析の高い信頼性については、fMRI を用いたネットワーク解析との比較研究において報告されている。(Vince, 2009; 参考文献 3)

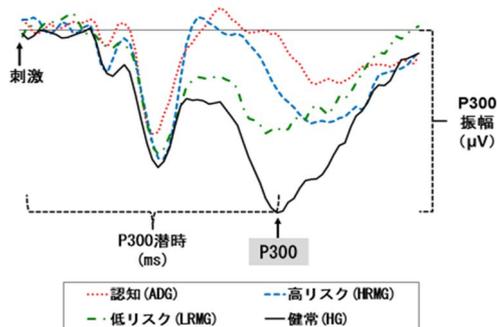


図 1. P300 の群間比較 (物忘れ外来研究)

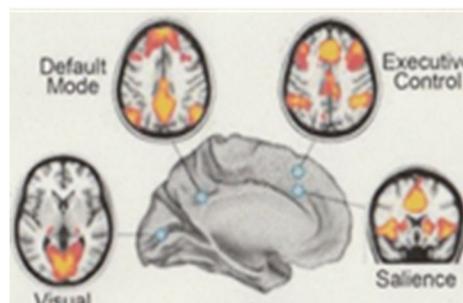
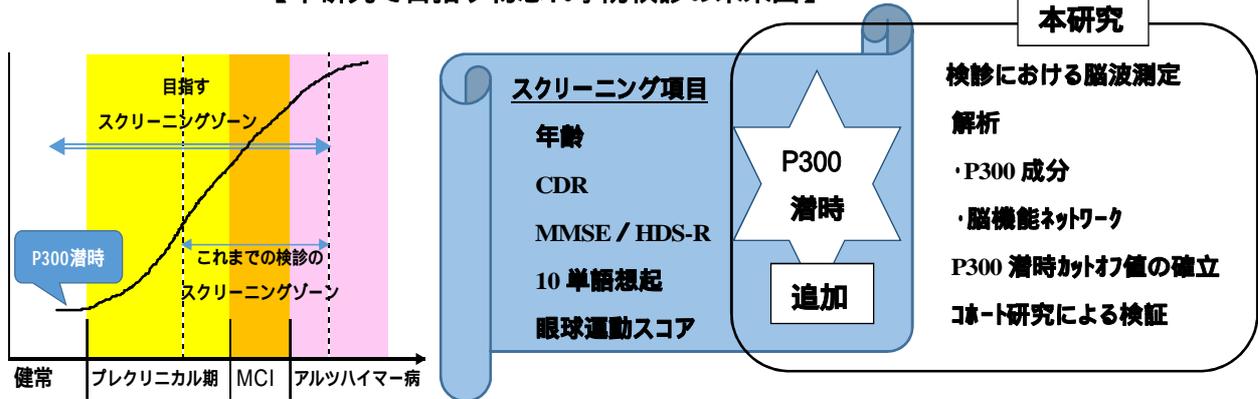


図 2. 大域的脳ネットワーク (eLORETA-ICA)

2. 研究の目的

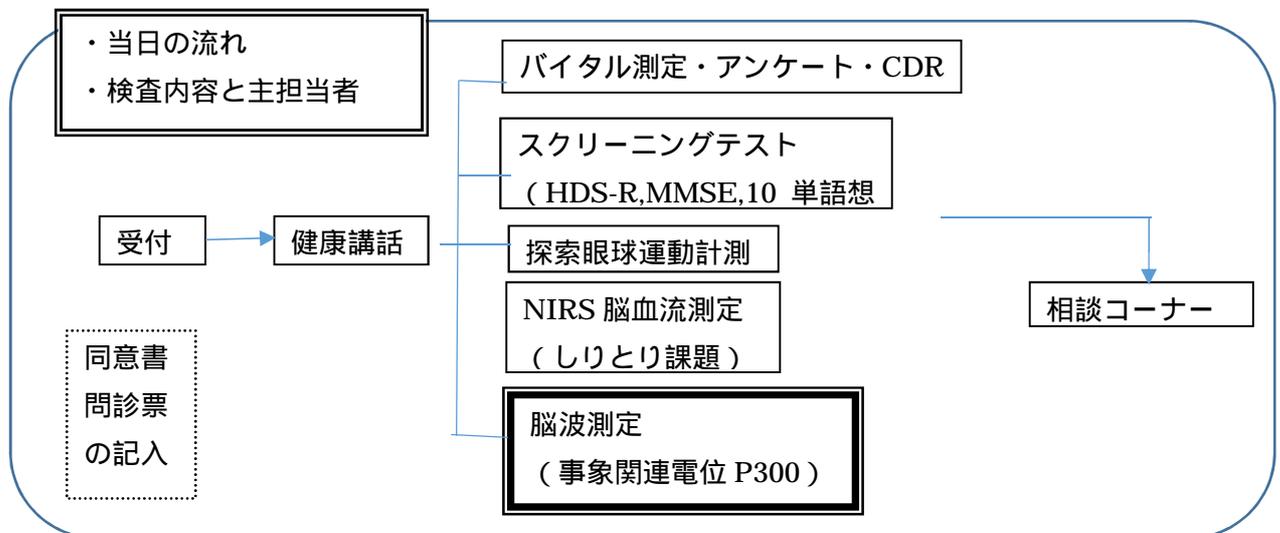
症状が出るずっと前から病気が進行していると言われる『認知症』の予防には、認知症の予備軍である軽度認知障害（MCI）や臨床症状のない時期（プレクリニカル期）に治療的介入をする必要がある。適切な介入のためには病気進行の目印となる「バイオマーカー」の存在が大変重要であり、我々はこれまでの研究により、脳波を用いた「事象関連電位 P300 潜時」にその可能性を見出した。本研究課題では認知症リスクの早期発見に有用な P300 潜時のカットオフ値を確立し、新たな物忘れ検診システムを構築することを目的とする。

【本研究で目指す物忘れ予防検診の未来図】



3. 研究の方法

(1) データ計測（物忘れ予防検診）



使用機器

EEG9100 ニューロファックス μ (日本光電): ポータブル型脳波計

アクティブ電極システム

脳波は国際 10-20 法に基づき、両耳朶を基準電極として 21 チャンネルから記録

条件 安静時脳波 (開眼、2 分)

視覚誘発事象関連電位 (オドボール課題、3 分)

標的的刺激 (泣き写真)

非標的的刺激 (中性写真)



『標的的刺激に対してできるだけ早くボタンを押すように』

(2) P300 成分解析

- ・電極 Cz, Pz における P300 潜時・P300 振幅を解析する。
- ・P300 潜時と他のスクリーニング検査項目との関連性について検証する。
- ・P300 潜時カットオフ値の確立

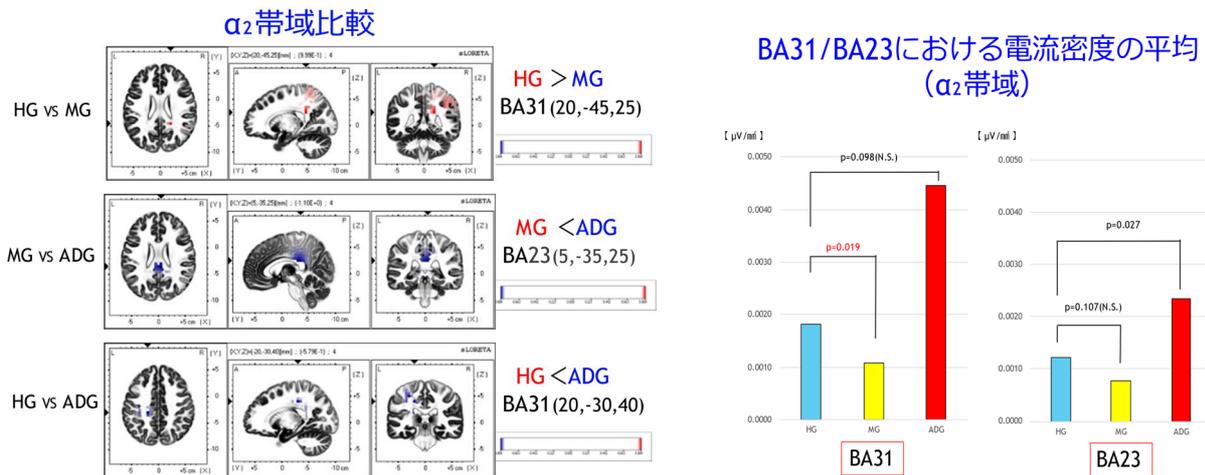
(3) eLORETA-ICA 解析

安静時・課題遂行時の脳波を用い、eLORETA-ICA 解析することで、「大域的脳ネットワーク」を同定し、その機能的結合性（皮質活動量）と P300 潜時との関連性について検証する。

4. 研究成果

(1) 安静時 DMN の皮質活動量の特徴（AD 群・中間群・健常群の比較）

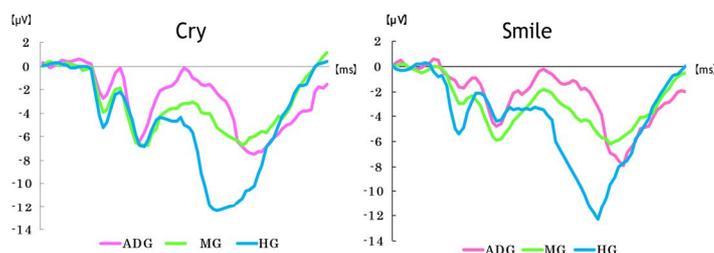
安静開眼時の α_2 帯域において、後部帯状回の電流密度（皮質活動量）は健常群に比べ、中間群では低下し AD 群では上昇していた。中間群と健常群の比較で、 α_2 帯域において中間群が健常群に比べ有意に活動性が低下していた領域はブロードマンエリア 23・31 野であった。最も活動値に差があった 31 野の値を用い、中間群と健常群を鑑別するカットオフ値を ROC 曲線より設定した。ROC 曲線の AUC は 0.728 と高い予測能があることが示され、カットオフ値は 0.00143、この時の感度は 0.778、特異度は 0.667 であった。



(2) 情動関連視覚誘発事象関連電位 P300 成分の特徴（AD 群・中間群・健常群の比較）

Pz 部位の中間群と健常群の比較において、「泣き」「笑い」条件ともに中間群が健常群に比べ振幅は有意に低下し潜時は有意に延長した（表 1）。有意差の大きかった「泣き」条件下での振幅と潜時の値を用い、中間群と健常群を鑑別するカットオフ値を ROC 曲線より設定した。ROC 曲線の AUC は振幅 0.818・潜時 0.688 と共に高い予測能があることが示され、カットオフ値は振幅 9.65 μ V（感度 0.788、特異度 0.833）・潜時 442.5msec（感度 0.667、特異度 0.677）であった。

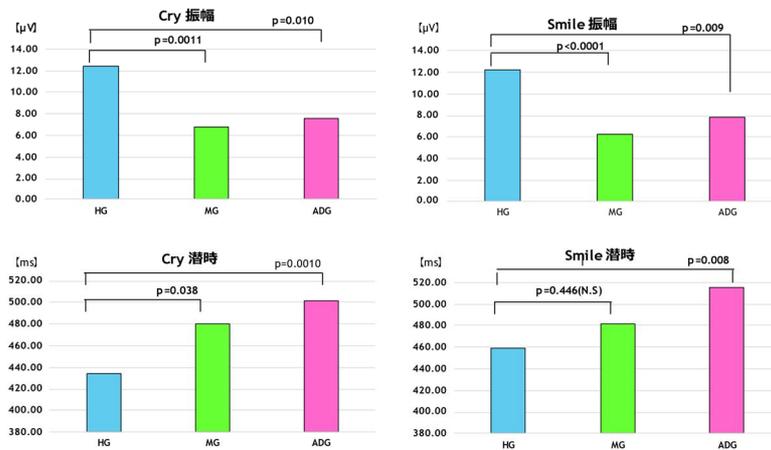
【脳波】 Pz 部位



【P300成分】 Pz 部位

群	Cry		Smile	
	P300振幅 (μ V)	P300潜時 (msec)	P300振幅 (μ V)	P300潜時 (msec)
HG	12.40 \pm 4.17	433.66 \pm 36.39	12.26 \pm 4.12	458.72 \pm 50.20
MG	6.75 \pm 4.69	479.88 \pm 58.26	6.21 \pm 3.60	481.11 \pm 58.39
ADG	7.52 \pm 5.04	502.00 \pm 61.37	7.87 \pm 4.57	515.66 \pm 51.22

【群間比較】 Pz部位



(3) 今回の研究において、安静時 DMN の皮質活動量と事象関連電位 P300 の最大振幅・潜時は、ともに認知症リスクの早期発見に有用な精神生理学的指標となることが示唆された。今後、安静時 DMN の皮質活動量の特徴と P300 成分との関連性について検証することでより精度の高い P300 最大振幅・潜時のカットオフ値を導き出すことができると考える。

ポータブル式脳波計を用いた事象関連電位 P300 の測定は、①比較的安価で、いずれの場所でも検査が可能 計測にかかる時間は 10 分程度あり、侵襲もほとんどなく被検者に与える負担が小さい 検査内容はシンプルで、難聴や理解力などに問題がある方でもほぼ実施可能という良さがある。本研究により導き出された P300 最大振幅・潜時のカットオフ値をスクリーニング項目に加えた新たな手法での物忘れ予防検診とコホート研究により、これまでの物忘れ外来における研究では限りのあった「健常(プレクリニカル期含む)」「リスク群(中間群)」領域のデータを大量かつ縦断的に入手・分析することでスクリーニングゾーンの拡大を図り、アルツハイマー型認知症の先制医療に貢献することができると考える。

参考文献 1.PolichJ:Alzheimer’s disease and p300;Review and evaluation of task and modality. Curr Alzheimer Res,2

参考文献 2.Petrella:Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. Neurology 76

参考文献 3.Vince D.Calhoun:A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. Neuroimage 45

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅海靖恵 森田喜一郎 小路純央 大川順司 谷口直也 兒玉隆之
2. 発表標題 老年期におけるDMN皮質活動量の特徴～認知症リスク早期発見の可能性を探る～
3. 学会等名 日本認知症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅海靖恵 森田喜一郎 小路純央 大川順司 谷口直也
2. 発表標題 老年期における情動関連視覚誘発事象関連電位P300成分の特徴～認知症リスク早期発見の可能性を探る～
3. 学会等名 日本認知症予防学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川順司, 森田喜一郎, 浅海靖恵, 山下裕之, 小路純央, 内村直尚
2. 発表標題 老年期者の情動関連事象関連電位と頭部MRIによる脳統計画像解析との関連について
3. 学会等名 日本老年精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅海靖恵、森田喜一郎、大川順司、小路純央
2. 発表標題 老年期の情動関連視覚誘発事象関連電位P300成分およびMRIのv bSEE解析の特性
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	森田 喜一郎 (Morita Kiichiro) (20140642)	久留米大学・付置研究所・客員教授 (37104)	
研究 分担者	兒玉 隆之 (Kodama Takayuki) (80708371)	京都橘大学・健康科学部・教授 (34309)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------