

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2006～2008
課題番号：18790826
研究課題名 (和文) 高齢者の認知リハビリテーションによる脳機能可塑性の functional MRI 研究
研究課題名 (英文) Brain functional plasticity and structure in elderly by neuroimaging
研究代表者
小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70401966

研究成果の概要:加齢に伴う脳機能低下、脳構造変化が、どの認知機能、またどの脳部位から生じるかを同定し、認知症発症のメカニズム解明に脳機能画像研究から寄与することを目的とした。脳機能の functional MRI (fMRI) では、認知症の被検者が十分な課題遂行が行えず、健常者との比較はできなかった。脳構造の Voxel Based Morphometry (VBM) では、健常高齢者内において、血中レプチン濃度と右海馬と両側小脳の体積に統計学的に有意な相関があることがわかった。レプチンに神経保護効果があることを示唆するものであり、学術雑誌に受理された (Biological Psychiatry, in press)。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,200,000	0	2,200,000
2007年度	500,000	0	500,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	210,000	3,610,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード:老年精神医学、functional MRI (fMRI)

1. 研究開始当初の背景

21世紀のわが国はまさに高齢社会であり、なかでも認知症は2015年には250万人に達することが見込まれ、また現在でも施設入所者の8割は認知症の影響があると言われている。厚生

労働省が掲げる「2015年の高齢者介護」においても「認知症」が大きなテーマであり、認知症の早期発見と早期治療が急務である。しかし、MMSE (Mini-Mental State Examination) や HDS-R (Revised Hasegawa's Dementia Scale)

だけでは、認知症の前段階である軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) の発見、早期対応に遅れが生じている。一方、CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) は世界で汎用されている神経心理学テストであり、記憶だけでなくワーキングメモリ、運動機能、注意、空間認知、理解、実行機能など多角的な認知機能を評価できる。この CANTAB を活用し、認知症の評価に生かすこととした。

また、脳構造研究においては、アルツハイマー病患者の海馬体積減少など認知症患者の脳萎縮部位を指摘されてきているが、健常高齢者内において加齢変化以外に脳体積減少の危険因子についてはあまり議論がされていない。脳保護効果を示す因子が解明されれば、認知症への予防にもつながると考えられる。今回、アルツハイマー病のアミロイド β ($A\beta$) に関係しているといわれるレプチンについて注目した。

2. 研究の目的

- (1) 加齢に伴う脳機能低下が、どの認知機能、またどの脳部位から生じるかを同定する
- (2) 認知症発症のメカニズム解明に脳機能画像研究から寄与する
- (3) 加齢に伴う脳体積減少部位の因子を探り、認知症への進行やその解明を検討する

3. 研究の方法

(1) 健常者と認知症患者の functional MRI 研究: 健常高齢者 15 名 (64.7 \pm 5.8 歳、MMSE 28.9 \pm 1.0) と認知症患者 9 名 (アルツハイマー型認知症 7 名、前頭側頭型認知症 1 名、レビー小体型認知症 1 名、68.8 \pm 9.4 歳、MMSE 18.2 \pm 7.5) に、working memory 課題を施行した。N-back 課題であり、数字が次々と被検者に提示され、「7」の数字の時にボタンを押すセッション (0-back)、ひとつ前にあらわれた数字と同じ数

字が出現した時にボタンを押すセッション (1-back)、ふたつ前にあらわれた数字と同じ数字が出現した時にボタンを押すセッション (2-back) の 3 セッションで行った。これらは、「+」マークが消失したときにボタンを押すコントロール課題と交互に行うブロックデザインで行った (1 ブロック 27 秒)。当初、CANTAB を課題として施行する予定であったが、Cambridge 大学の著作権の問題や、CANTAB 課題内容の複雑性、施行時間などを考慮して、CANTAB 自体は MR 撮像とは別に認知機能評価に使用することとした。なお、本研究は本学医学部倫理審査委員会の承認を得ており、各被検者には文書による説明書を用いて十分に説明を行い、同意書に署名を得ている。認知症患者には被検者本人だけでなく保護者の同意も得ている。

MR 撮影は、epi 画像にて撮像した。repetition time [TR] = 3,000 msec, echo time [TE] = 25 msec, flip angle = 90°, 3.75 x 3.75 x 3.0 mm のボクセルサイズの水平断 46 スライスを撮像した。

解析は MATLAB7.1 上

(<http://www.cybernet.co.jp/matlab/>) で、SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) を用いて、各 epi 画像を補正し、解剖学的標準化、平滑化を行った。

コントロール課題と比較した 2-back 課題を、両群で比較検討した。

(2) 健常高齢者の Voxel-Based Morphometry (VBM) 研究: 健常高齢者 34 名 (男性 19 名、女性 15 名、64.6 \pm 4.7 歳、MMSE 29.4 \pm 0.8) に、VBM 解析用の T1 強調画像を撮像した。なお、本研究は本学医学部倫理審査委員会の承認を得ており、各被検者には文書による説明書を用いて十分に説明を行い、同意書に署名を得ている。また、被検者らの問診、血液検査、身体測定などから、高血圧や高脂血症や糖尿病などの既往歴がなく、CANTAB などの認知機能検査から

認知機能低下がないことを確認している。

MR 撮影は、TR = 11.3 msec、TE = 5.3 msec、first inversion time [TI] = 700 msec、second TI = 400 msec、flip angle = 10°、number of excitations = 1、320 x 192 matrix (auto-zero-fill interpolation [ZIP] = 512)、0.75 x 1.25 x 0.8 mm のボクセルサイズの水平断 200 枚スライスを撮像した。

解析は、SPM5 上で VBM5.1 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>) にて、T1 強調画像を灰白質、白質、脳脊髄液に segmentation し、解剖学的標準化、平滑化を行った。また、血液検査にて、神経保護効果作用を指摘されているレプチン濃度を測定し、性、年齢、body mass index (BMI)、waist-to-hip ratio (W/H)、頭蓋腔内体積 (intracranial volume, ICV) を共変数とし、各被検者の灰白質と、血中レプチン濃度の相関する領域を探索した (false discovery rate (FDR) $p < 0.05$, FDR-corrected)。

4. 研究成果

(1) 健常者と認知症患者の functional MRI 研究： 2-back の working memory 課題の正答率は、健常高齢者は 85.8±10.4% (コントロール課題 95.1±4.2%)、認知症患者は 56.4±22.9% (コントロール課題 87.0±17.0%) であった。0-back、1-back においては、両群の被検者ともに、90%以上の正答率が認められた。

健常高齢者は、2-back 課題時にコントロール課題と比較して、両側の視覚野、背外側運動前野 (DLPFC)、小脳を中心に幅広く賦活が認められた (uncorrected, $P < 0.001$)。一方、認知症患者では、統計学的に有意な脳賦活部位を認めなかった (uncorrected, $P < 0.001$)。

認知症患者では、今回のような作動記憶 (working memory) が必要な課題では、背外側運動前野 (DLPFC) の賦活が不十分なために、課題が十分に施行できなかった、と推察された。

認知症患者被検者に、事前に十分に課題遂行できる (練習) ことを確認して、fMRI 検査を開始したが、MR 内では十分に施行ができなかった被検者が多く、脳賦活も十分ではなかった。そのため、今回の検査では、健常者と認知症患者の脳機能を見極めるのには適切ではなかったと考えられた。今後は、認知症になる前段階の「軽度認知機能障害 (MCI)」状態で被検者を募り fMRI を行ったり、MR 内で行う課題をもっと平易なものにする工夫が必要と考えられた。今回のこの研究では雑誌論文や学会で発表することは出来なかった。

(2) 健常高齢者の Voxel-Based Morphometry (VBM) 研究： 被検者の血中レプチン濃度と脳白質病変 (Fazekas 分類) や認知機能検査 (MMSE、CANTAB など) に相関はなかった ($P > 0.05$)。また、脳灰白質領域総量の絶対値とも相関はなかった ($P > 0.05$)。

VBM による局所的な脳灰白質領域の結果については、右海馬、両側小脳において、血中レプチン濃度と各被検者の灰白質領域に正の相関を認めた (FDR-corrected, $P = 0.048$ 、図1、表1)。一方、負の相関を示す領域はなかった (FDR-corrected, $P > 0.05$)。また、男女別の結果では有意な相関部位はなく (FDR-corrected, $P > 0.05$)、男女間の比較においても有意な差を認めなかった (FDR-corrected, $P > 0.05$)。

これらの結果は、動物実験におけるレプチン濃度と海馬領域のレプチン受容体の mRNA 発現率との相関があった研究や、海馬の神経保護効果を認めた研究などの過去の報告と一致する結果である。近年では、レプチンがアルツハイマー病の A β 蓄積を防御する報告もあり、今回の結果とあわせて考察すると、高齢者においてレプチンには神経 (脳灰白質) 保護効果があることが示唆された。今回の研究を、学術雑誌に投稿し、受理された (Biological Psychiatry, in press)。

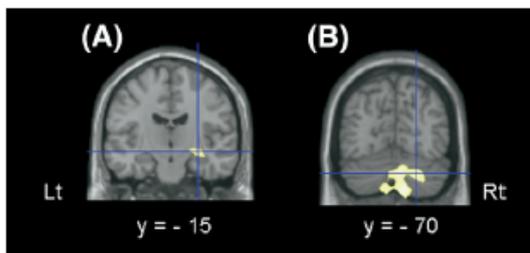


図1 血中レプチン濃度と各被検者の灰白質領域に正の相関を認めた脳部位(性、年齢、BMI、W/H、ICVを共変数)。FDR-corrected, $P < 0.05$ 。

(A) 右海馬、(B) 両側小脳

表1 血中レプチン濃度と正の相関を認めた脳灰白質部位(図1参照)。

	Tarlairach and Tournoux 座標			FDR
	x	y	z	P
右海馬	30	-15	-8	0.48
右小脳	12	-68	-44	0.48
左小脳	-8	-65	-41	0.48

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)

Narita K, Kosaka H, Okazawa H, Murata T, Wada Y. Relationship Between Plasma Leptin Level and Brain Structure in Elderly: A Voxel-Based Morphometric Study. *Biological Psychiatry*, in press, 査読有

6. 研究組織

(1)研究代表者

小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:70401966