

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K14418

研究課題名（和文）安静時機能的MRIとの対応による認知症の包括的認知機能評価システムの構築

研究課題名（英文）Comprehensive evaluation of resting state functional MRI and cognitive function in patients with dementia

研究代表者

城間 綾乃（Ayano, Shiroma）

琉球大学・病院・特命一般職員

研究者番号：50751567

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、認知症の認知機能障害を簡便に捉える簡易神経心理テストバッテリーの開発を試み、認知機能障害と安静時ネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性との関連を検討することであった。簡易神経心理検査バッテリーとして、全般的および特異的な認知機能障害の把握を可能とする神経心理検査の選定を行った。認知機能障害と安静時ネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性との関連を検討したところ、Default mode networkの機能的結合性と認知機能障害との関連が認められ、実行機能ネットワークを中心としたネットワーク間の機能的結合性と認知機能障害との関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、認知症の認知機能障害を捉える有用なツールとして、施行が簡便であり、全般的かつ特異的な認知機能障害の評価を可能とする簡易神経心理検査バッテリーを選定した点で、臨床的な意義が大きい。近年認知症の認知機能障害に対する治療介入として非侵襲的脳刺激法の活用が報告されており、認知症の認知機能と安静時ネットワークを包括的に評価し、認知機能障害と脳内ネットワークの変化との関連を検出・評価することは、認知症の認知機能障害に関する理解の促進のみならず、認知機能障害に対する今後の治療に有意義な基礎的知見を提供し、治療構築にも大きく寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop a neuropsychological screening test battery to evaluate cognitive function in patients with dementia, and to investigate the relationship between cognitive impairments and functional connectivity within and between resting-state networks called the 'triple network model', including the default mode network, salience network, and executive central network.

Evaluation using the neuropsychological screening test battery was useful for both quantitative and qualitative analyses, enabling the assessment of both general and specific cognitive impairments. This study also revealed a correlation between the functional connectivity of the default mode network and cognitive impairment. In terms of cross-network functional connectivity among resting-state networks, the interactions of the executive control network particularly related to the decline in cognitive function.

研究分野：臨床心理学

キーワード：認知症 認知機能障害 安静時機能的MRI 軽度認知障害 アルツハイマー型認知症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症とは、脳の障害の結果、認知機能障害や行動障害を呈し、その結果として社会生活に支障をきたす状態であり、世界保健機関 (WHO) の包括的な健康観「Bio-Psycho-Social-Spiritualモデル」が最も当てはまる疾患の一つである (目黒, 2008)。認知機能障害は認知症の中核であり、認知症患者が抱える多くの困難さに関与しているため (森, 2016)、認知機能障害の検出と障害パターンを把握することは、実生活にどのような生活障害をもたらすか予測することを可能とし、認知機能評価をもとにした認知症患者の理解は、その後の治療や家族支援を行う上で欠くことができないものである。

しかし、認知機能障害のパターンの把握に役立つ全般的な認知機能評価法は比較的限られており、詳細な認知機能障害のパターンを把握するためには、いくつかの神経心理検査を組み合わせた神経心理検査バッテリーの実施が必要である (杉下, 2011)。Mini-Mental-State Examination (MMSE) は認知症のスクリーニング検査として一般的であるが、軽度認知障害は MMSE で検出することが難しく、神経心理検査を実施することで認知機能障害を評価することが可能となる。認知症の認知機能障害を検出し障害パターンを把握し得る、短時間で施行可能なスクリーニング検査としての神経心理検査バッテリーの開発が必要である。

また、非侵襲的な脳科学研究の進歩に伴い、心理学的水準のみならず、認知活動の脳内処理過程という生物学的水準を加味した、心理学的理論と脳科学のモデルを統合した認知機能障害の理解も必要不可欠である。安静時機能的 MRI は、脳神経科学的アプローチの一つであり、安静時の血流信号の自然変動パターンを抽出する事で複数の脳内ネットワークの同定を可能とする。複雑な認知活動を遂行するためには、複数の安静時ネットワークがダイナミックに協調または競合することが必要であると考えられている (越野ら, 2013)。安静時機能的 MRI に代表される神経画像法の新しいアプローチを用い、生物学的分析を加味することによって、認知機能障害の神経基盤を明らかとすることは、認知機能障害を包括的に理解する上で大きな意義があると考ええる。

そこで本研究では、認知症の認知機能障害と安静時ネットワークの変化を包括的に評価し、認知機能障害と安静時ネットワークとの関連を明らかとすることを試みる。心理学的理論と脳科学を統合した認知症の認知機能障害に関する理解の促進のみならず、認知機能障害に対する今後の治療に有意義な基礎的知見を提供し得ることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究は、認知症の認知機能障害の様相を簡便に捉える簡易神経心理テストバッテリーを開発し、安静時機能的 MRI を用いて安静時ネットワークの変調と認知症の認知機能障害との関連を明らかにすることを目指すものである。具体的には、アルツハイマー型認知症と軽度認知障害患者を対象とし認知機能評価と安静時脳活動データの取得を行い、安静時ネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性指標と認知機能障害との関連について検討を行う。

#### (1) 研究 1: 認知症の認知機能障害を簡便に捉える簡易神経心理テストバッテリーの開発

DSM-5 (2013) では認知症および軽度認知障害は Neurocognitive Disorder (NCD: 神経認知障害群) のカテゴリーに含まれており、NCD 患者で障害される認知領域として「複雑性注意」「実行機能」「学習と記憶」「言語」「知覚-運動」「社会的認知」の 6 領域が明記されている。これらの認知領域の評価を可能とする日常臨床で使用可能な簡易神経心理テストバッテリーの開発を試みる。

## (2) 研究2：認知症の認知機能障害と安静時ネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性との関連の検討

認知機能に関連する主要な安静時ネットワークとして、デフォルトモードネットワーク(DMN: Default mode network)、実行機能ネットワーク(ECN: Executive control network)、顕著性ネットワーク(SN: Salience network)から構成されるTriple network modelが提唱されており(Menon, 2011)、アルツハイマー型認知症および軽度認知障害においてはDMNの機能的結合性が低下すること、認知機能との関連ではSNの機能的結合性の低下と認知機能低下の関連が報告されている(山口・小野田, 2014)。安静時ネットワークのダイナミックな協調または競合により認知活動が遂行されていることを踏まえると、単一の安静時ネットワークのみならず安静時ネットワーク間のCross-network connectivityと認知機能障害について検討することも重要であると考えられる。アルツハイマー型認知症および軽度認知障害の認知機能障害とDMN、ECN、SNのネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性の関連について検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 研究1：簡易神経心理検査バッテリーの検査項目として、MMSE 日本語版(MMSE-J)、Trail Making Test-J(TMT-J)、時計描画検査、立方体模写検査、WAIS 下位検査(符号課題・数唱課題)、Frontal Assessment Battery(FAB)を選定し、認知症患者の認知機能評価を実施し、臨床場面での適応について検証を行った。

(2) 研究2：アルツハイマー型認知症(16名)、軽度認知障害(12名)、年齢と教育歴を合わせた健常群(18名)を対象として認知機能評価と磁気共鳴画像装置を用いた安静時脳活動データの取得を行った。MRI画像取得には、3Tの装置(Discovery 750E GE社)を用い、構造画像(3D SPGR)と機能画像(Echo-planar imaging)の撮像を行った。機能画像の撮像は5分を要し、何も考えず閉眼するように教示した。Axial 42slices、スライス厚4mm、マトリクス64 x 64、Field of View 192mm x 192mm、TR2秒にて、合計150の全脳Echo-planar imagingを撮像し、CONN toolbox(21.a)を用いて独立成分分析を行いDMN、ECN、SNを同定した。Inter-regional cross-network functional connectivityの検討には、同定した各ネットワークに含まれる脳領域をROIとして設定し、ROI-to-ROI解析を用いDMN-SN、DMN-ECN、SN-ECN間の機能的結合性と認知機能障害を検討した。

### 4. 研究成果

(1) 研究1：認知症精査目的で来院した86例を対象に、MMSE-J、TMT-J、時計描画検査、立方体模写検査、WAIS 下位検査(符号課題・数唱課題)、FABから構成される簡易神経心理検査バッテリーを実施した。TMT-JおよびFABをバッテリーに組み入れることによりMMSE-J単一の施行では評価が困難であった遂行機能の評価が可能となり、言語障害を有する場合においては、MMSE-Jと高い相関を示した時計描画検査および符号課題が代替検査として有用であった。簡易神経心理検査バッテリーは、施行が簡便であり、時間を要することなく、定量的分析および定性的分析、全般的かつ特異的な認知機能低下の把握を可能とする検査バッテリーであることが考えられた。

(2) 研究2：アルツハイマー型認知症(16名)、軽度認知障害(12名)、健常群(18名)を対象として認知機能評価と磁気共鳴画像装置を用いた安静時脳活動データの取得を行った。Quality Assuranceの後、アルツハイマー型認知症(13名)、軽度認知障害(10名)、健常群(17名)の計40症例を対象とした独立成分分析を行い、DMN、SN、ECNの3つの主要な安静時ネットワーク

を同定した。ECNにおいて、健常群と比べ軽度認知障害群において機能的結合性の有意な増強が認められ、これらは認知機能低下に対する代償メカニズムを反映していることが考えられた。また、認知機能障害との関連においてはMMSE-JスコアとDMNの機能的結合性に有意な正の相関が認められた。DMN、SN、ECNの安静時ネットワーク間の機能的結合性と認知機能障害との関連についてROI-to-ROI解析にてInter-regional cross-network functional connectivityを検討した結果、ECN-DMN、ECN-SN間に群間差を認めた。全40症例を対象に、これら機能的結合性と各種認知機能検査について相関分析を行ったところ、ECN-DMN間の機能的結合性とMMSEスコアに負の相関が認められ、ECN-SN間の機能的結合性と時計描画検査スコアに負の相関が認められた。Triple network modelにおいては、ネットワーク間のダイナミックな相互作用を仲介するSNの役割がアルツハイマー型認知症において失われるため、ECNがSNとDMNの両ネットワークと機能的結合性を強め、代替的な制御センターとなることが報告されている(Kazemi-Harikandei et al., 2022)。本研究においてもECNを中心としたネットワーク間の変調が認められており、認知症においてはSN-centered triple network modelの崩壊により認知機能障害を来していることが考えられた。今後の展望として、認知症を対象としDMN、SN、ECNのネットワーク間の機能的結合性を比較検討する事で、認知機能障害のみならず、周辺症状として出現する情動制御等の症状を神経回路の側面から理解することが可能となると考えられる。

#### 引用文献

- (1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., Washington, DC (2013) (高橋三郎, 大野裕監訳, 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村将, 村井俊哉訳: DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京, 医学書院, 2014).
- (2) Kazemi-Harikandei, Sayedeh-Zahra, Parnian Shobeiri, Mohammad-Reza Salmani Jelodar, and Seyed Mohammad Tavangar. (2022). Effective Connectivity in Individuals with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review." *Neuroscience Informatics* 2 (4): 100104.1-25.
- (3) 越野英哉・苧阪満里子・苧阪直行 (2013). デフォルトモードネットワークの機能的異質性 *生理心理学と精神生理学*, 31, 27-40.
- (4) Menon, Vinod. (2011). Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model. *Trends in Cognitive Sciences* 15 (10): 483-506.
- (5) 森悦郎 (2016). 認知症に対する認知機能検査の現状と将来 *医学のあゆみ*, 5, 403-410.
- (6) 目黒謙一 (2008). 血管性認知症 遂行機能と社会適応能力の障害 *ワールドプランニング*
- (7) 杉下守弘 (2011). 認知機能評価バッテリー *日本老年医学会雑誌*, 48, 431-438.
- (8) 山口修平・小野田慶一 (2014). 安静時機能的MRIによる認知症早期診断 *高次脳機能研究* 1, 9-16

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Takaesu Yoshikazu, Kanda Yuta, Nagahama Yu, Shiroma Ayano, Ishii Miho, Hashimoto Tasuku, Watanabe Koichiro   | 4. 巻<br>13        |
| 2. 論文標題<br>Delayed sleep-wake rhythm is associated with cognitive dysfunction, social dysfunction, and deteriorated quality of life in patients with major depressive disorder | 5. 発行年<br>2022年   |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Psychiatry  | 6. 最初と最後の頁<br>1-8 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fpsyt.2022.1022144  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-         |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>城間綾乃・新里輔鷹・高江洲義和・近藤毅  |
| 2. 発表標題<br>認知症の認知機能障害と安静時機能的MRI |
| 3. 学会等名<br>第44回沖縄精神神経学会         |
| 4. 発表年<br>2023年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>城間綾乃・新里輔鷹・近藤毅                  |
| 2. 発表標題<br>認知症における顕著性ネットワークの変化と認知機能障害との関連 |
| 3. 学会等名<br>第47回沖縄心理学会                     |
| 4. 発表年<br>2023年                           |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>上原敬生・松隈憲吾・城間綾乃            |
| 2. 発表標題<br>意味性認知症における言語訓練の有効性を検討した1例 |
| 3. 学会等名<br>第74回九州精神神経学会              |
| 4. 発表年<br>2022年                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>城間綾乃                                  |
| 2. 発表標題<br>認知症における心理社会的問題 - 認知症診断後の本人・家族への心理支援 - |
| 3. 学会等名<br>第21回沖縄心身医学会（招待講演）                     |
| 4. 発表年<br>2022年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>城間綾乃・波平幸裕・松隈憲吾・遠藤一博・近藤毅                               |
| 2. 発表標題<br>両側性かつ左右差を伴う血流低下を有しBalint症候群及び自己身体定位障害を呈したレビー小体型認知症の一例 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本神経心理学会学術集会                                      |
| 4. 発表年<br>2022年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|