

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：34447

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07932

研究課題名（和文）メラノプシン光受容体を介した瞳孔反応計測によるアルツハイマー病補助診断法の開発

研究課題名（英文）Development of of Alzheimer's auxiliary diagnosis by measuring pupillary response of melanopsin receptor

研究代表者

小峯 武隆（Komatsu, Takenori）

大阪河崎リハビリテーション大学・リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：70441152

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では高齢者とアルツハイマー病患者の瞳孔対光反応における青色光に対するパラメーターを比較して、アルツハイマー病診断の生物学的指標を開発することを目的としている。結果として、高齢者においては青色発光時の瞳孔横径変化の時間的経過と変化率が異なる曲線を示すことが観察された。また、認知症患者では、高齢者と同じ条件での計測において、赤色発光時と青色発光時を比較した場合に、瞳孔横径と経時的曲線のグラフの変化率が大きくなることが観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者においては青色発光時の瞳孔横径変化の時間的経過と変化率が異なる曲線を示すことが観察されたことと、認知症患者では、高齢者と同じ条件での計測において、赤色発光時と青色発光時を比較した場合に、瞳孔横径と経時的曲線のグラフの変化率が大きくなることが観察されたことから、アルツハイマー病診断の生物学的指標を提案することができる。

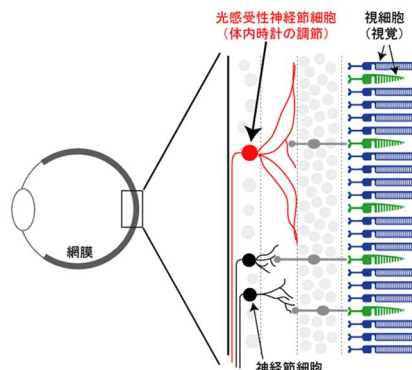
研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop a biological indicator for Alzheimer's disease diagnosis by comparing the response to blue light in the pupil reflex of healthy elderly individuals and Alzheimer's patients. The results showed that in elderly individuals, the change in pupil diameter over time and its rate of change during blue light stimulation had different patterns. In addition, dementia patients showed a greater change in the rate of change of pupil diameter and temporal curve during blue light stimulation compared to red light stimulation under the same conditions.

研究分野：運動学、運動療法、運動学習

キーワード：メラノプシン受容体 瞳孔径 アルツハイマー型認知症 高齢者

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の基本病理は、アミロイド沈着・神経原線維変化・神経細胞脱落であるが、これらの病理所見は、アルツハイマー病脳ほど大量ではないとしても、健常高齢者脳内にも観察され、アルツハイマー病の病理は脳の老化過程と密接に関係していることが示唆される。近年、アルツハイマー病の発症リスク要因の約 35%程度は生活習慣やライフスタイルの改善により発症を遅らせることができる可能性が指摘され、視覚障害や難聴が認知症予防という観点から関心が持たれるようになった(Livingston, Nat Rev, 2015)。



視覚については、アルツハイマー病患者における瞳孔反射、視覚分解能、視野、動き検出能、色覚、コントラスト感受性などの異常が指摘され、最近開発された眼底用光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)により、神経節細胞の減少、視神経 cup-to-disc 比の増大、乳頭周囲神経線維層(peripapillary retinal nerve fiber layer)の減少などが報告され、OCT 計測による網膜神経線維層の希薄化は脳内アミロイド沈着と相関することも示されている。

一方、生理学的反応である瞳孔対光反応(Pupillary light reflex)についても古くから検討されてきた。瞳孔径は 20 歳を過ぎると年齢とともに減少し、高齢者では、暗順応の振幅と速度が小さいこと、対光反射からの回復時間が長いことなどが知られている(Bitsios, 1996)。アルツハイマー病の病理過程は老化過程と重なる部分が多いことは事実であるが、同年齢健常者と比較して瞳孔径が有意に小さいこと、暗順応における瞳孔径のサイズが小さく、その速度も低下していること、アルツハイマー病患者の対光反応は縮瞳潜時に常者と比較して差を認めないが、縮瞳の変化量が小さく回復の時間が延長することが報告されている(Smith, 1992; Theofilopoulos, 1995)。

2002 年に哺乳類の網膜に杆体、錐体に次ぐ第三の光受容体であるメラノプシン(melanopsin)が発見され(Berson, 2002)、ヒト網膜にもメラノプシンが同定された(Hannibal, 2002)。メラノプシンは網膜節細胞(Retinal Ganglion Cell; RGC)の一部に含まれており、図に赤で示すメラノプシン含有節細胞(mRGC)の生理学的作用が注目されている。mRGC は出生後最初に出現する光受容体であり、進化論的に最も古い光受容体であり、視交叉上核(SCN)を介して視床下部と連絡する網膜視床下部路 retino-hypothalamic tract (RHT)を形成し、体温・ホルモン・睡眠覚醒などの概日リズムを調節していることが示唆されているが、mRGC による光反応の大きな特徴は、短波長の青色光 459-483nm に高い感受性を持っていることである。

本研究は、これまで可能性が指摘されつつも明確な結論が得られなかったアルツハイマー病の瞳孔対光反応を青色光と赤色光を対比されることにより検討し、メラノプシンを介した瞳孔対光反応のパラメーターを同定し、アルツハイマー病診断の補助となる解析装置を開発する。

2. 研究の目的

本研究は高齢者とアルツハイマー病患者の瞳孔対光反応における青色光に対するパラメーターを比較して、アルツハイマー病診断の生物学的指標を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

[実験 1]

本研究では、対象者の瞳孔を測定したが、データの信頼性と客観性が低かったため、改善を図った。まず、計測機器の改良と計測環境の整備が必要であることがわかり、それに取り組んだ。(右上図)



今回使用した計測機器「ヒトミル」は、救急現場のような環境下でも瞳孔反応を確実に測定できるように開発されたものである。事前の測定で、改善すべき点が予測された。しかし、実際に認知症患者を対象に測定を行った結果、予想以上に正確ではなかったため、測定環境の改善が必要であることが判明した。



まず、ヒトミルの単色発光から多色発光に変更し、Hitomiru C-2 号機として測定を行った。しかし、被験者の眼球の形状によって瞳孔径に誤差が生じ、正確な反応曲線を取得することができなかった。そこで、改良を加え、Hitomiru C-3 号機を開発した。この機種は、眼球の奥行を考慮したアルゴリズム変更が行われ、多色化筐体情報は 62.5Hz の解析スピード、60Hz のフレームレートのカメラが搭載されている。(右中上と右中下図)



また、外部環境の安定化のため、暗室を準備し、計測時間も十分に延長した。被験者自身に手持ちまたは計測者が支える方法を取りやめ、筐体の計測台を作成し、被験者の姿勢を安定させるために顎台に乗せて、車いすにも対応可能な測定用ボックスを作成した。(右下図)



[実験 2]

本研究では、外来通院患者の中から 4 名の健常高齢者を対象に、瞳孔反応を測定した。測定は暗室で行い、瞳孔径やその時間変化を PC で記録するために、ウラタニ・ラボ社製のゴーグル型瞳孔計測器「ヒトミル」に赤青光源を組み込んだ装置を使用した。

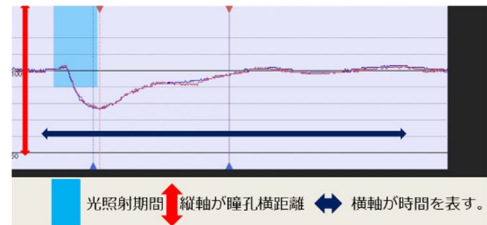
[実験 3]

アルツハイマー認知症の診断を受けており、自立歩行可能な高齢者 14 名を入院患者として対象にした。認知機能の評価には、臨床心理士が実施した MMSE の得点をカルテから収集した。瞳孔反応の解析には、暗室でゴーグル型の瞳孔計測器ヒトミル(ウラタニ・ラボ)に青緑光源を組み込んだ装置を使用し、瞳孔径やその時系列変化を PC で記録した。認知機能評価得点が高い患者と低い患者の対光反射波形の特徴の違いを検討した。

4 . 研究成果

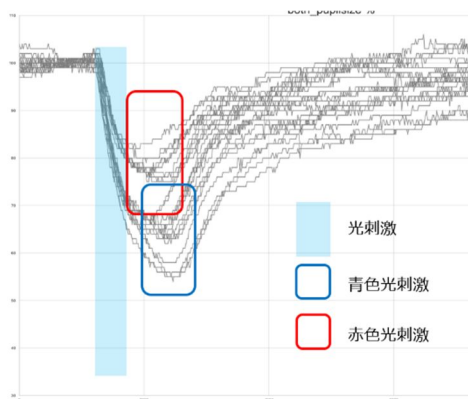
[実験 1]

瞳孔反応曲線の測定結果は、縮瞳を誘発するために発光を用い、同じ被験者に連続して測定したところ、測定結果にばらつきや欠損がなく、右図のように再現性の高い瞳孔反応曲線を得ることができた。この再現性により、早期認知症の発見につながる客観的な測定データが得られることが期待された。今後は、発光色の違いによる瞳孔反応曲線で認知症の程度の違いを検出できると推察された。よって赤と青の二種類の発光色を用いて瞳孔反応を測定する必要があると示唆された。



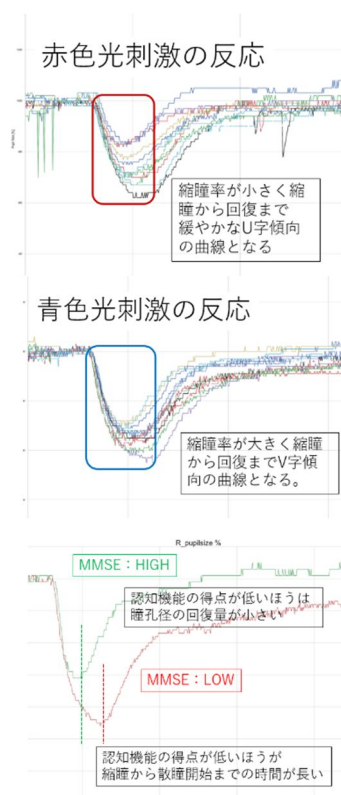
[実験 2]

対象は健常高齢者 4 名で、瞳孔反応の解析には、暗室でゴーグル型の瞳孔計測器ヒトミル（ウラタニ・ラボ）に赤青光源を組み込んだ装置を使用し、瞳孔径やその時系列変化を PC で記録した。右図のように健常高齢者の比較では、赤色光刺激と青色光刺激に対する対光反射波形において、色刺激に対する縮瞳量や回復時の散瞳量（瞳孔径や反応速度など）に違いが視認的に認められた。特に、青色光刺激に対する瞳孔変化量が大きく、回復時間の延長が認められた。今後の課題として、認知機能障害の程度に応じての色彩の違いによる瞳孔対光反応曲線を調査する必要がある。



[実験 3]

認知機能評価の得点に関わらず、赤色光刺激と青色光刺激に対する対光反射波形には、視覚的に瞳孔径変化量に著しい差が見られた。（右図上と中）認知機能評価の得点が高い者と低い者の間では、赤色光刺激に対する対光反射波形に著しい差が見られなかった。一方、青色光刺激に対する対光反射波形においては、縮瞳から散瞳が始まるまでの時間に著しい差が見られた。認知機能障害の程度が重度化により、青色光刺激に対する対光反射波形において縮瞳から散瞳への時間に特徴的な差がみられる傾向にあった。（右図下）今後、当院での AD 患者の瞳孔反応計測を継続し、認知機能障害の程度に応じて青色光刺激に対する対光反射波形に統計的に有意な特徴差があるかを検討する必要がある。さらに、健常高齢者と AD 患者における光刺激に対する対光反射波形に特徴的な差がみられるか解析を行う必要があると推察される。



5. 本研究の課題と今後の展開

健常高齢者と比較してアルツハイマー病患者において、青色光を用いた瞳孔反応の閾値、感度、反応量のいずれも低下している傾向が認められたことは、本研究で明らかにしようとしたアルツハイマー病の診断に使用可能な特徴的な視覚生理学的な指標を明らかにするという目標に大きく近づいたものと考えている。しかしながら、小数例での検討だけでは限界があることも同時に明らかになった。

また、アルツハイマー病患者において、網膜の光感受性細胞から、視索、視交叉を介して大脳皮質視覚野に到達するまでの視覚経路の異常についても検討を加える必要性が示唆されたことから、大脳皮質の神経活動を測定するために近赤外線スペクトロスコピー法(NIRS)を用いた計測を開始した。これらのデータを活用して、瞳孔反射に加えて網膜からの視覚情報を組み合わせた生理学的指標を検討することにより、アルツハイマー病の新たな診断法の開発につなげたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masatoshi Takeda, Keigo Shiraiwa, Takao Inoue, Ryota Imai, Kayo Matsuo, Takenori Komatsu, Takeshi Kamishima, Aoi Ashizuka, Misa Nakamura.	4. 巻 2
2. 論文標題 Perspectives for future research on cognitive rehabilitation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cognition & Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 2-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masatoshi TAKEDA, Sara Yasutake, Aoi ASHIZUKA, Tomohiro OHGOMORI, Misa NAKAMURA	4. 巻 2
2. 論文標題 Development of monoclonal antibody therapy against Alzheimer 's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cognition & Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 20-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武田雅俊、渡辺幹生	4. 巻 17
2. 論文標題 アルツハイマー病の視覚障害と瞳孔対光反射	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 仁明会精神医学研究	6. 最初と最後の頁 61-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masatoshi Takeda, Kumiko Terayama, Toru Furui, Takeshi Kamishima, Kazuki Nomura, Misa Nakamura, Aoi Ashizuka	4. 巻 1
2. 論文標題 Cognitive reserve and cognitive rehabilitation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cognition & Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 12-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小太武陸、水野貴子、浦谷崇人、武田雅俊
2. 発表標題 早期段階で認知症介入のための補助的測定器の改良と工夫
3. 学会等名 第7回日本精神・心理理学療法研究会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小太武陸、水野貴子、湯川隆也、浦谷崇人、武田雅俊
2. 発表標題 健常高齢者を対象とした色彩刺激の違いによる瞳孔対光反射の特徴について
3. 学会等名 第8回日本精神・心理理学療法研究会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 湯川隆也、小太武陸、碓石祥之、太田育宏、浦谷崇人、河崎建人、武田雅俊
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症入院患者を対象とした認知機能と瞳孔対光反射の特徴について
3. 学会等名 第8回日本精神・心理理学療法研究会学術大会
4. 発表年 2023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	武田 雅俊 (Takeda Masatoshi) (00179649)	大阪河崎リハビリテーション大学・リハビリテーション学部・教授 (34447)	

6. 研究組織（つづき）

	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	中松 貴子 (Nakamatsu Takako) (50517026)	大阪河崎リハビリテーション大学・リハビリテーション学 部・講師 (34447)	

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