

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月8日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590782

研究課題名 脳磁図・脳波を用いた認知症の治療モニタリング法の開発に関する研究

研究課題名 Investigation for the therapeutic monitoring methods using MEG and EEG

研究代表者

中村 昭範（NAKAMURA AKINORI）

独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長

研究者番号：00237380

研究成果の概要（和文）：

認知症の治療効果判定に用いることのできる安全なモニタリング法の開発を目指し、脳磁図を用いてアルツハイマー病に特徴的な脳の電気活動の変化を検討した。その結果、アルツハイマー病では、1)アルファ波の徐波化及び律動の低下（波形が緩やかになり、変化に乏しくなる）、2)左右大脳半球の機能的連結の低下、3)聴覚中潜時誘発反応の増大（音を聴いた時の脳の反応が大きくなる）、等の特徴が明らかとなった。これらの特徴は治療効果を判定する上で機能的マーカーとして役立つ可能性があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

In order to establish non-invasive monitoring methods for dementia therapy, we investigated electrophysiological markers for Alzheimer disease (AD). We found patients with AD show; 1) Slowing and reduced rhythmicity in alpha wave, 2) reduced functional connectivity between bilateral hemispheres, and 3) enhanced auditory middle latency responses. These changes are expected to be useful for the therapeutic monitoring for AD as functional biomarkers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：認知症、治療モニタリング、脳磁図、脳波

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え、認知症の制圧は重要な社会的テーマである。近年認知症の治療に有望な薬剤や認知リハビリテーションの開発が進んでいるが、それに伴ってこれらの治療法を客観的に評価するためのモニタリングシステムを確立していくことも重要な急務となっている。モニタリングの手段としては、臨床症状や神経心理学的検査に加え、脳機能画像検査を用いて脳機能を直接的に評価することが有用と考えられる。しかしながら、認知症に特異的な変化を捉えるのに有効であるとされる PET や SPECT といった検査は放射性同位元素による被曝といった問題があり、繰り返し検査を必要とする治療モニタリングには適さない。一方、脳磁図は完全に無侵襲な検査のため何度でも安全に検査が行え、なおかつ高い時間・空間分解能を有するので、脳の神経ネットワークの微細な機能的変化を鋭敏かつダイナミックに捉えることが可能であり、モニタリングに役立つことが期待される。実際、脳波を用いて認知症に特有の変化を捉えられるとの報告は古くからあり、自発活動では $\alpha$ 波の徐波化傾向、誘発脳波ではその潜時の遅延が特長とされている。近年は定量的脳波計測による研究が進み、認知症診断における有用性が注目されている(Missonnier, et al. 2005.)。更に、コリンエステラーゼ阻害剤により、アルツハイマー病に特異的な脳波変化の改善が見られたとの報告(Kogan, 2001)もみられ、治療モニタリングに役立つ可能性も示唆されている。脳磁図は脳波よりも空間分解能に優れているため、認知症に伴う脳の機能変化をより鋭敏に捉えられると考えられる。研究代表者らは、これまで、脳磁図を用いて加齢に伴う微細な脳機能変化を捉えることや(Nakamura et al, 2001; Yamada et al, 2003)、脳磁図のデータをより客観的に分析するための手法の開発(Nakamura et al, 2004)に成功している背景から本研究を立案するに至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳の神経ネットワークの機能を電氣的活動の面から安全かつ鋭敏に捉えることができる脳磁図・脳波といった電気生理学的手法を用いて、認知症の治療モニタリングに役立てていくための方法を開発することである。本研究は認知症の中でも最も頻度の高いアルツハイマー型認知症(AD)にターゲットを絞り、ADの病態を反映すると考えられる「電気生理学的な機能マーカー」を探索し、その中から治療モニタリング

に役立つと考えられるファクターを抽出していくことを目指す。更に、脳磁図で得られた知見を元に、脳磁図よりも安価で普及している脳波によるモニタリングへの応用の可能性についても検討する。

## 3. 研究の方法

対象：臨床的に軽症 AD と診断された認知症患者 24 名 (60-83 才, MMSE:  $23.3 \pm 2.4$ )、高齢健康ボランティア 14 名 (66-73 才)

(control)。本研究は所属機関の倫理委員会によって承認され、インフォームドコンセントの元、書面で本人(患者の場合は家族共に)同意の得られた方のみを対象とした。

脳磁図：上記の対象者で、安静時閉眼時の自発脳磁場活動と、聴覚 Oddball 課題

(standard-80%: 392Hz, deviant-20%: 440Hz) に対する誘発脳磁場反応を記録した。

自発脳磁図波形のデータ解析：ノイズ混入のない 5 秒間の epoch 約 40 個を選択した後、以下の 3 種類の検討を行った。1) 高速フーリエ変換を用いて周波数解析を行い、 $\theta$  波と  $\alpha$  波のパワー及び主要周波数の解析。2) 左右半球間の functional connectivity を評価するための coherence 及び phase-lag index (Stam, 2009) の解析。3) Default mode network 活動との関連が示唆されている  $\alpha$  波のパワー変調を評価するため、 $\alpha$  帯域の波形の輪郭を抽出し、一定閾値以上の epoch 数や duration を算出する temporal variability 解析 (Montez et al, 2009) や、抽出輪郭を更に周波数解析にかける  $\alpha$ -modulation 解析等を行った。また、得られた脳磁図因子についてロジスティック回帰分析も行い、各因子の組み合わせの場合の AD と Control の分離能も検討した。

聴覚誘発脳磁場反応データ解析：まず L2 minimum-norm 法を用いて推定した脳表電流密度マップを解剖学的に標準化した後、両側一次聴覚野近傍に設定した関心領域(ROI)から、聴覚中潜時反応 (MLR)、聴覚誘発反応 (N100m) 及びミスマッチ反応 (MMF) の振幅を求め、群間比較を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 自発脳磁場活動

AD 群で control 群間に対して有意 ( $p < 0.05$ ) な変化を示した脳磁図成分は、 $\alpha$  波の主要周波数の低下、 $\theta$  波 power の増大 (図 1)、左右半球間の Coherence の低下及び PLI の低下 (図 2 上)、temporal variability の変化、及び  $\alpha$ -modulation の低下 (図 2 下) 等であり、それぞれ感度 72-92%、正診率 68-76% 程度で両群を分離できた。更にロジスティック回帰

分析を行ったところ、これらの因子を組み合わせることで、最大で感度 92%、正診率 88% の分離能が得られることが示された。

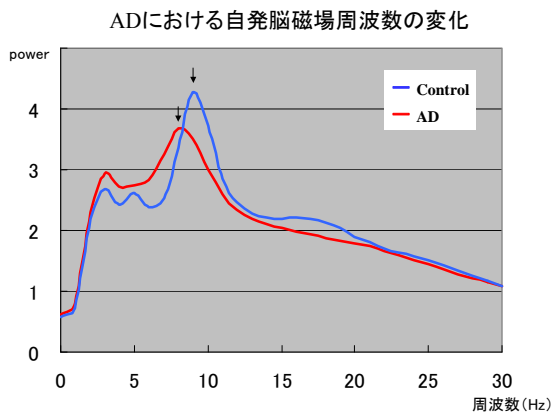


図 1

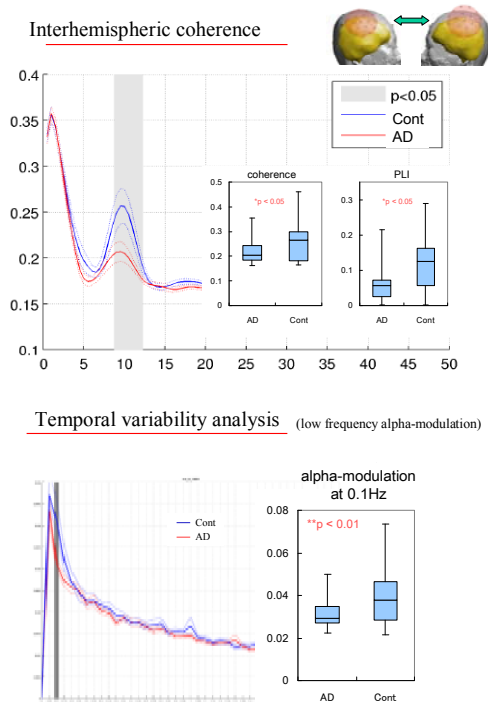


図 2

## (2) 聴覚誘発脳磁場反応

AD 群では control 群に比べ有意に振幅が増大した MLR が認められた (図 3 上)。一方、他の誘発波形成分の N100m や MMF には両群間に差は認められなかった (図 3 下)。MLR 振幅を用いた両群の分離能は、感度 70%、正

診率 79% であった。MLR 振幅は、scopolamine のような抗コリン系薬剤で増大することが報告されており (Pekkonen et al, 2001)、コリン作動性ニューロンの機能を反映する電気生理学的マーカーとなりうる可能性がある。

聴覚中潜時反応の平均脳表電流密度マップ(潜時40ms)

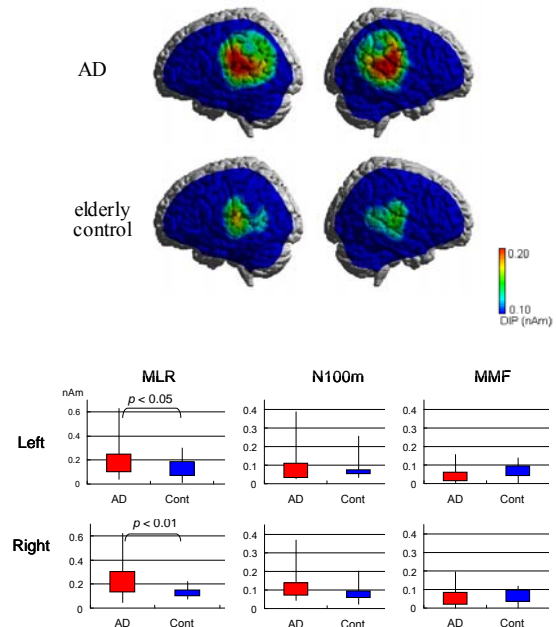


図 3

## (3) 治療モニタリングの可能性

これらの結果から、脳磁図は AD の病態に伴う機能的な変化を複数の角度から捉えることができることが示された。一般的に機能的な変化は器質的変化が生ずる前の段階で生ずるので、これらの電気生理学的バイオマーカーは治療により可逆的に変化すると予想され、モニタリングに有用であると期待される。また、これらの電気生理学的マーカーのうちの多くは脳磁図よりも安価で普及している脳波でもモニタリングが可能と考えられた。

## 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 5 件)

- ① Ono K, Nakamura A, et al. The effect of musical experience on hemispheric lateralization in musical feature processing, *Neurosci Lett*, 496(2), 2011, 141-145,

DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.002

- ② 中村昭範、吉山顕次、他、Alzheimer型認知症における聴覚中潜時誘発反応の増大と脳血流変化、日本生体磁気学会誌、査読無、23 巻、2010、138-139
- ③ 加藤公子、中村昭範、他、ストローク課題実行時の脳内情報処理過程の加齢変化、日本生体磁気学会誌、査読無、23 巻、2010、118-119
- ④ 中村昭範、広汎性発達障害の神経イメージング、臨床脳波、査読無、52 巻、2010、379-384
- ⑤ 中村昭範、吉山顕次、他、聴覚中潜時誘発磁場による認知症補助診断の可能性、日本生体磁気学会誌、査読無、22 巻、2009、222-223

〔学会発表〕（計 13 件）

- ① Nakamura A, Investigation for Possible Electrophysiological Biomarkers of Alzheimer's Disease, Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, 2011.04.27, Salt Lake City, USA
- ② Nakamura A, MEG, from basic research to clinical application, Invited lecture at Chang Gung University, 2011.09.23, Taipei, Taiwan
- ③ Nakamura A, MEG Studies in Autism Spectrum Disorders, 1<sup>st</sup> Utah MEG Symposium: MEG and Challenges of Modern Neuroscience, 2011.04.29, Salt Lake City, USA
- ④ Kato T, Ito K, Fujiwara K, Yamada T, Nakamura A, et al. Prediction of conversion from amnesic MCI to Alzheimer's disease using principal component analysis of FDG PET, 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2011.06.06, San Antonio, USA
- ⑤ Kato T, Ito K, Hatano K, Fujiwara K, Nakamura A, et al. Relationship between cerebral glucose metabolism and [C-11]BF-227 accumulation in the stages from cognitively normal to amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2011, 2011.07.20, Paris, France
- ⑥ Kato S, Nakamura A, Yoshiyama K, et al. Detailed spatiotemporal profiles of somatosensory information processing in autism spectrum disorders as revealed by MEG, International Meeting for Autism Research (IMFAR 2011), 2011.05.12, Manchester, USA
- ⑦ 中村昭範、吉山顕次、他、自発脳磁図を用いた脳内ネットワーク機能評価によるアルツハイマー病補助診断の可能性、第30回認知症学会学術集会、2011.11.12、

東京

- ⑧ Nakamura A, Yoshiyama K et al, Correlations Between the Auditory Evoked Responses and Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010.06.6-10, Barcelona
- ⑨ Yoshiyama K, Nakamura A et al, Spontaneous MEG Activity and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease, 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010.06.6-10, Barcelona
- ⑩ Bundo M, Nakamura A et al, Cortical functional alteration in word-reading processes in patients with left temporal lobe tumors. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010.06.6-10, Barcelona
- ⑪ 中村昭範、吉山顕次、他、Alzheimer型認知症における聴覚中潜時誘発反応の増大と脳血流変化、第25回日本生体磁気学会大会、2010.07.30、柏市
- ⑫ 中村昭範、吉山顕次、他、脳磁図を用いたアルツハイマー型認知症の電気生理学的マーカーの検討、第29回日本認知症学会学術集会、2010.11.5、名古屋市
- ⑬ 吉山顕次、中村昭範、他、アルツハイマー型認知症患者における、自発脳磁場と局所脳血流量、第107回近畿精神神経学会、2010.08.7、大阪市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 昭範 (NAKAMURA AKINORI)  
独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長  
研究者番号：00237380

### (2) 研究分担者

吉山 顕次 (YOSIYAMA KENJI)  
大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室・助教  
研究者番号：20426498

文堂 昌彦 (BUNDOU MASAHIKO)  
独立行政法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長  
研究者番号：10426497