

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15728

研究課題名（和文）認知予備能に関わる脳内ネットワークと血液バイオマーカーの統合解析

研究課題名（英文）Integrated analysis of brain networks and blood biomarkers related to cognitive reserve

研究代表者

小倉 礼 (Ogura, Aya)

名古屋大学・脳とこころの研究センター(医)・特任助教

研究者番号：80929927

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：健常高齢者を対象として、アミロイド（A β ）を始めとするアルツハイマー型認知症の血液バイオマーカーを測定し、認知機能の維持に関連する画像特徴を検討した。画像解析では、認知機能が正常かつA β が陰性と考えられる群（NC群）と認知機能は正常だがA β が陽性と考えられる群（CR群）の安静時機能的ネットワーク変化を比較した。CR群において後部帯状回とsalience networkを構成する領域の結合が強化していた。また、A β の血液バイオマーカーと相関を示すネットワーク変化も同様の傾向を示した。一方、p-tau181との相関を示したネットワーク変化は結合の減弱が主体であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では高齢化の進展とともに認知症患者が急増し、2025年には高齢者人口の20%が認知症になると予測されてきた。認知症は身体的・精神的・経済的に及ぼす影響も大きく、高齢社会が抱える問題とも深く関わることから根本治療法の確立が望まれてきた。2023年にはA β を標的とする抗体治療薬が早期の認知症と認知症前段階の患者を対象に導入され、認知症治療は大きく変わるうとしているが、発症予防、早期診断、進行抑制に関わる病態の解明は依然として急務である。本研究では認知症前段階の認知予備能が機能している段階における脳内ネットワーク変化を検討した。発症予防、早期診断に重要な病態解明の一助となる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：Blood biomarkers of Alzheimer's disease, including amyloid- β (A β), were measured in healthy elderly subjects, and imaging features related to maintenance of cognitive function were evaluated.

In the imaging analysis, we compared the resting-state functional network changes between the group with normal cognitive function and negative A β (NC group) and the group with normal cognitive function but positive A β (CR group). It showed increased connectivity between the posterior cingulate gyrus and regions included in the salience network in the CR group. The network changes correlated with blood biomarkers of A β showed a similar trend. On the other hand, the network changes correlated with p-tau181 showed mainly decreased connectivity.

研究分野：神経画像

キーワード：アルツハイマー型認知症 プレクリニカル 予備能 バイオマーカー 安静時機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

- 1) 我が国では急速な高齢化の進展とともに認知症患者が急増し、高齢者人口の 20%が認知症になると予測されてきた 2025 年が目前に迫る中、根本治療法は未だ確立されず、発症予防、早期診断、進行抑制に関わる病態解明は急務である。
- 2) アルツハイマー型認知症において、脳内では症状出現の 20~30 年前より原因タンパクが蓄積し始めると言われている。しかし一方で、認知機能と病理学的変化は必ずしも一致しないことも知られている。このような背景に、認知機能を維持するための予備能が存在する可能性が指摘されているが、病態や関連する脳内神経基盤については未解明である。

2. 研究の目的

- 1) 血液バイオマーカー解析(A β , tau)と安静時機能的 MRI(rs-fMRI)を用いた神経ネットワーク解析により、アルツハイマー型認知症の発症予防や進行抑制に関連する認知予備能の病態を明らかにする。
- 2) 認知予備能の維持・破綻に関わる神経ネットワーク変化や背景因子を検討し、将来的に早期の治療介入が望まれるプレクリニカル患者の特徴を明らかにする。

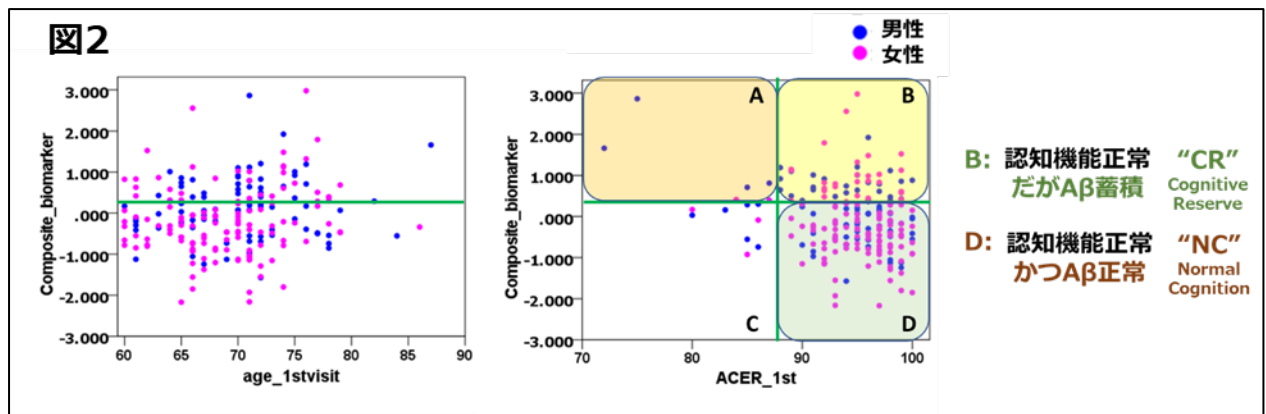
3. 研究の方法

本研究は、名古屋大学脳とこころの研究センターにおける健常者コホート研究の保存データを用いて以下の検討を行う。初回評価時年齢が 60 歳以上で 3 回以上の縦断データを有する例を対象とする。

- 1) 血漿保存検体を用いて血液バイオマーカーを測定し、アルツハイマー病理の有無を検討する。血液 A β バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析(IP-MS)法によって血漿中の A β 関連ペプチドを測定し、A β 関連ペプチドの比(APP669-711/A β 1-42, A β 1-40/A β 1-42)を数学的に組み合わせたものをバイオマーカー(Composite biomarker; CB)として用いる(Nature.2018;554:249-254)。Tau については、Quanterix 社の p-tau181 (version2.1) kit と他社の抗体を組み合わせたアッセイ系を立ち上げて比較を行う。
- 2) 初回評価時に取得した revised Addenbrooke's Cognitive Examination(ACE-R)の得点を用いて認知機能を評価する。CB が正常かつ認知機能正常の場合を健常コントロール群 (NC 群)、CB が上昇しているが認知機能正常の場合を認知予備能群 (CR 群) に分類し、rs-fMRI 画像を用いて認知予備能に関わる画像特徴を解明する。

4. 研究成果

1) 212 例の保存血漿を解析対象とし(図 1)、CB を測定した。CB、ACE-Rのカットオフをそれぞれ 0.376、88/89 とし、4 群に分類した(図 2)。認知機能は正常だが CB が上昇している CR 群が 51 例、認知機能も CB も正常である NC 群が 141 例であった。2 群間に年齢や教育年、ACE-R のスコアに有意差を認めなかった。



2) 212 例のうち、fMRI 画像データ未取得の 1 例、CB が低感度で測定できなかった 1 例、脳挫傷の既往のあった 1 例を除外し、CR 群 50 例、NC 群 141 例を画像解析の対象とした(図 3)。MATLAB 上で動作する CONN toolbox を用いて前処理から解析までを行った。CR 群と NC 群の群間比較では、後部帯状回と salience network の構成領域を始めとする複数の領域間において、CR 群で connectivity の増強を認めた(図 4, $p < 0.001$ uncorrected)。CB と正の相関を示すネットワーク変化も同様の傾向を認め、認知機能と逆相関を示すネットワーク変化と一部共通していた。一方、p-Tau181 と正の相関を示す安静時ネットワーク変化を検討したところ、領域間結合の減弱を示すネットワークが主に示された。今回示されたネットワーク変化は、CR 群において Aβ蓄積に伴って生じた代償的ネットワーク変化である可能性は考えられる。一方、血漿中の p-Tau181 も近年 Aβ蓄積を反映して変化することが指摘されているが、CB と p-Tau181 では示されたネットワーク変化が異なっていた。この相違がアルツハイマー病理の進展に伴うネットワーク変化を示すか否かについてはさらなる検討が必要と考えている。

☒3

N=212
Ab measured

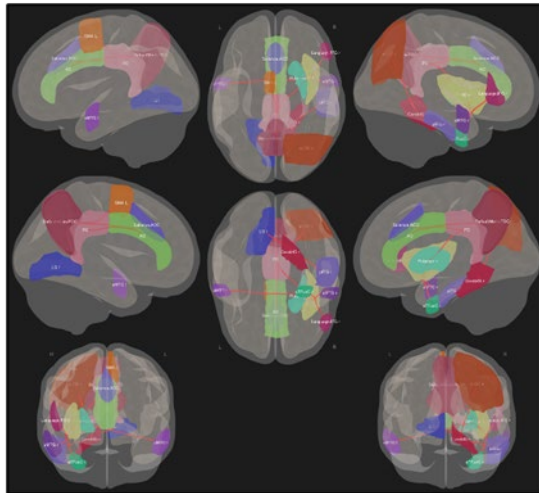
- ✓ age>=60 at the 1st visit
- ✓ having blood sample at the 1st visit
- ✓ having at least two-year follow data

N=1:no fMRI image
N=1:no obtained Biomarker
N=1:Hx of contusion

N=209
fMRI preprocessed

- cut off:
0.376
- A) n=6
 - B) CR群; n=50
 - C) n=12
 - D) NC群; n=141

☒4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 小倉礼 BAGARINAO Epifnio、勝野雅央、祖父江元	4. 巻 33
2. 論文標題 加齢における認知機能維持と脳の構造的機能的変化の特徴	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1079-1088
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 無
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 Kawabata K, Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Ohdake R, Masuda M, Ogura A, Kato T, Koyama S, Katsuno M, Wakabayashi T, Kuzuya M, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Ozaki N, Sobue G.	4. 巻 15
2. 論文標題 Functional connector hubs in the cerebellum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroimage	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2022.119263	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------