

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301  
 研究種目：基盤研究(B)（一般）  
 研究期間：2012～2016  
 課題番号：24390278  
 研究課題名（和文）認知症性疾患における神経ネットワーク破綻に関するマルチモーダル・イメージング研究

研究課題名（英文）Multimodal neuroimaging study of disruption of neural network in dementing illnesses

研究代表者  
 森 悦朗（Mori, Etsuro）  
 東北大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30368477

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：認知症性疾患の臨床データベースを構築し、症候解析および症候と画像の関連を解析した。DLBに関しては、パレドリアテストを開発し、標準化研究、責任病巣や発現機序の研究を行い、成果は複数の英文論文として発表した。テストはWEBを介して公開し、レビー小体型認知症の診療ガイドラインや教科書にも取り上げられている。一方、特発性正常圧水頭症のMRI研究で、高位円蓋部の狭小化が最も術後の改善を予測することを示した。また側脳室とシルビウス裂間の放線冠の白質異常がシャント術による症候の改善と関連して変化することから、その異常が症状形成に関連していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Clinical and neuroimaging information of patients with dementia was databased, and symptomatic features of each cause of dementia and association between symptoms and images were analyzed. Regarding DLB, we developed a pareidolia test, validated it, and studied the pathomechanism and responsible lesions for it. The tests are open to the public via the web, and are also taken up in clinical guidelines and textbooks for dementia with Lewy bodies. MRI studies of idiopathic normal pressure hydrocephalus showed that narrowing of the high convexity predicted the most postoperative improvement, and that the white matter abnormality of the corona radiata between the lateral ventricle and the Sylvian fissures, changes in connection with the improvement of symptoms after shunt operation, suggesting it is relevant to the pathomechanism of symptoms.

研究分野：行動神経内科

キーワード：認知症 神経イメージング

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) は、それぞれ全認知症の約 50-60%、10-20% を占める神経変性疾患である。AD の中核症状は記憶障害で、その症状の原因は海馬や後部帯状回などで構成する記憶回路 (Papez 回路) の変性である。一方 DLB は幻視、妄想などの精神症状、パーキンソン症候群 (運動障害) が中核症状である。脳幹上行性網様賦活系や大脳皮質の変性がそれらの症状に関与している。これらの疾患ではそれぞれ異なる異常タンパク質の蓄積が起こる。AD ではアミロイド、DLB ではシヌクレインの蓄積と神経細胞の変性の関連が想定されている。しかしなぜそれぞれの異常タンパク質が、なぜ記憶回路や上行性網様賦活系などの異なる神経ネットワークに分布するのかについては現在のところ分かっていない。また、特発性正常圧水頭症 (iNPH) は認知症全体の 5~10% を占める重要な認知症性疾患であることが分かってきたが、AD や DLB との合併も少なくない。手術が有効であることからその鑑別はきわめて重要であるが、バイオマーカーは十分に確立されていない。また認知障害の発現機序や回復機序については神経ネットワークが関与していることが疑われているが、未だ解明されていない。

### 2. 研究の目的

MRI や PET などの神経画像学的手法を用いて以下の問題を明らかにする事を目的とする。(1) AD, DLB 患者の脳内の異常タンパク蓄積と神経変性が、時間的、空間的にどのような関係にあるか (2) AD, DLB 患者において異常タンパクの蓄積およびそれに伴う神経変性が記憶回路、上行性網様賦活系内をどのように伝搬していくか。(3) iNPH 患者における手術に対する反応性、術後の症状の回復に関与する神経ネットワーク障害を MRI を用いて解明する。

### 3. 研究の方法

AD, DLB, さらに認知障害を伴うパーキンソン病や iNPH などを加えて臨床症候、神経心理検査、行動神経学的検査、脳脊髄液検査の結果、MRI、血流 SPECT、11C-Donepezil-PET を含む神経画像を前向きに収集し、データベースを構築する。症候、各検査所見と画像に関して、各疾患の特徴を抽出し、さらに症候画像連関を解析する。

### 4. 研究成果

最も大きな成果は、DLB に関して、パレイドリアテストを開発し、標準化研究、責任病巣や発現機序の研究を行い、成果は複数の英文論文として発表した。

風景版パレイドリアテストに加え、より簡便なノイズ版パレイドリアテストを開発し、それによって誘発されるパレイドリアの背景にある障害について検討した。パレイドリアは注意障害、視覚形態認知、視覚相貌認知の障害に相関し、さらに妄想性誤認および幻

視と相関していることを明らかにした。さらに風景版およびノイズ版パレイドリアテストの妥当性や信頼性について DLB, AD 患者、健常対称者を用いて検討した。パレイドリアテストは良好な検査-再検査および評価者間信頼性 (ICC は 0.82) を示し、NPI 幻覚スコアと相関していた ( $r_s = 0.42$ )。ROC 分析に基づいて最適なカットオフスコアセットを適用すると、81% の感度および 92% の特異性で AD と DLB を区別できることを示した。

認知症のないパーキンソン病患者における検討でも、認知症のないパーキンソン病患者でも健常対照例と比較して多くのパレイドリアが出現し、DLB 同様に幻視と関連していた。FDG-PET を用いたパレイドリアの発現に関与する脳領域に関する検討ではパレイドリアは、両側側頭、頭頂および後頭皮質における代謝低下と相関していた。幻視は左頭頂皮質の代謝低下と相関し、パレイドリアと幻視の両方に関連する共通領域は左頭頂葉に見られた。

パレイドリアの発現には腹側および背側視覚路の障害に加えて、下頭頂小葉が関連する注意障害が深く関連していると考えられる。パレイドリアを幻視のサロゲートマーカーだと考えると、DLB における幻視の発現にも同様の障害が関与していると考えられる。

ノイズ版パレイドリアテストは WEB を介して公開し、レビー小体型認知症の診療ガイドラインや教科書にも取り上げられ、現在我が国および欧米で臨床および研究に用いられるようになっている。

もう一つの成果は、iNPH に関するものである。iNPH の術後 1 年間の臨床的症状の変化を予測する術前の MRI 上の特徴を検討したところ、高位円蓋部脳溝の狭小化、脳梁角、およびシルビウス裂の拡大が有意に関連していた。多変量線形回帰分析では、術前の高位円蓋部脳溝の狭小化のみが術後 1 年目の臨床症状の改善を予測することを実証した。また術前後で臨床症候の改善があったものとなかったものを比較したところ、脳室は両者とも有意に縮小していたが、臨床的改善と脳室サイズの減少との間には有意な相互作用がみられた。半球の拡散テンソル指数はシャント配置後に有意に変化しなかったが、臨床的改善と半球平均拡散能の上昇との間に有意な相互作用があった。健常対照群と比較して、脳梁および円蓋部および後頭皮質の皮質下の白質における大脳白質の拡散異方向性値は、改善した群で有意に低くかったが、脳室周囲およびシルビウス裂周囲の白質における平均拡散能は、改善した群において有意に高かった。術前の画像と比較して、術後の拡散異方向性値は改善した群でのみ放線冠でのみ低下していた。シャント術後に平均拡散能が減少した脳白質領域は、側脳室とシルビウス裂との間の放線冠内にあったことから、これらのことは、シャント術に反応する iNPH 患者においてのみ、神経ネットワークに対す

る脳脊髄液系からの機械的圧力変化に対して、可塑性を反映している可能性があると考えられた。このことは iNPH 患者のシャント手術に対する反応性を術前に予測するのに有用であるとともに、神経ネットワークの可塑的障害が症状形成のメカニズムに関与していることを示したものである。

#### 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 28 件)

- 1 森田亜由美, 西尾慶之, 成田渉, 森悦朗. 意味性認知症の物体知識障害は非様式特異的なものか? : マルチモーダル・マッチング課題による検討. 神経心理学, 査読有, 33:56-63, 2017
- 2 Kabeshita Y, Adachi H, Matsushita M, Kanemoto H, Sato S, Suzuki Y, Yoshiyama K, Shimomura T, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Tanaka H, Hatada Y, Hashimoto M, Nishio Y, Komori K, Tanaka T, Yokoyama K, Tanimukai S, Ikeda M, Takeda M, Mori E, Kudo T, Kazui H. Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms: a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD). Int J Geriatr Psychiatry, 査読有, 32:222-230, 2017
- 3 Suzuki Y, Hirayama K, Uchiyama M, Shimomura T, Fujii H, Mori E, Nishio Y, Iizuka O, Inoue R, Otsuki M, Sakai S. Changes in pupil diameter are correlated with the occurrence of pareidolias in patients with dementia with Lewy bodies. Neuroreport, 査読有, 28:187-192, 2017
- 4 Sasai-Sakuma T, Nishio Y, Yokoi K, Mori E, Inoue Y. Pareidolias in REM sleep behavior disorder: a possible predictive marker of Lewy body diseases? Sleep, 査読有, 40:zsw045, 2017
- 5 Kanno S, Saito M, Kashinoura T, Nishio Y, Iizuka O, Kikuchi H, Takagi M, Iwasaki M, Takahashi S, Mori E. A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistics study. Fluids Barriers CNS, 査読有, 14:1, 2017
- 6 Narita W, Nishio Y, Baba T, Iizuka O, Ishihara T, Matsuda M, Iwasaki M, Tominaga T, Mori E. High-convexity tightness predicts the shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol, 査読有, 37:831-837, 2016
- 7 Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 査読有, 372:288-293, 2017
- 8 石原哲郎, 杉浦加奈子, 鎗田文, 岩出展行, 川合圭成, 家田俊明, 西尾慶之, 森悦朗. アルツハイマー病における改訂クリクトン尺度の簡易 ADL 尺度としての有用性について. 新薬と臨床, 査読有, 65: 62-67, 2016
- 9 Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major

- dementias. PLoS One, 査読有, 11: e0161092, 2016
- 10 Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. PLoS One, 査読有, 11: e0152746, 2016
- 11 Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, Yokoi K, Uchiyama M, Baba T, Iizuka O, Kanno S, Kamimura N, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M, Takeshita C, Shimomura T, Mori E. The pareidolia test: a simple neuropsychological test measuring visual hallucination-like illusions. PLoS One, 査読有, 11: e0154713, 2016
- 12 Kawasaki I, Baba T, Takeda A, Mori E. Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 査読有, 22: 74-79, 2016
- 13 横井香代子, 西尾慶之, 内山信, 森悦朗. 反復性のパレイドリアをきたしたレビー小体型認知症患者の1例. 神経心理学, 査読有, 31: 136-143, 2015
- 14 Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hosokai Y, Takeda A, Mori E. Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study. Parkinsonism Relat Disord, 査読有, 21: 603-609, 2015
- 15 Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Narita W, Matsuda M, Mori E. Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases. J Neurol Sci, 査読有, 359: 309-311, 2015
- 16 Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E. Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有, 24: 1978-1985, 2015
- 17 Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol, 査読有, 14: 585-594, 2015
- 18 Hiraoka K, Narita W, Kikuchi H, Baba T, Kanno S, Iizuka O, Tashiro M, Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Mori E, Yanai K. Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. J Neurol Sci, 査読有, 356: 124-128, 2015
- 19 Hayashi A, Nomura H, Mochizuki R, OhnumaAb, Kimpara T, Suzuki K, Mori E. Writing impairments in Japanese patients with mild cognitive impairments and with mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 査読有, 5: 309-319, 2015
- 20 Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ogawa Y, Imamura T, Kazui H, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 査読有, 5: 244-252, 2015
- 21 橋本衛, 眞鍋雄太, 森悦朗, 博野信次, 小

- 阪憲司, 池田学. 認知機能変動評価尺度 (Cognitive Fluctuation Inventory : CFI) の内容妥当性と評価者間信頼性の検討. *Brain Nerve*, 査読有, 66: 175-183, 2014
- 22 Yokoi K, Nishio Y, Uchiyama M, Shimomura T, Iizuka O, Mori E. Hallucinators find meaning in noises: Pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia*, 査読有, 56: 245-254, 2014
- 23 Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K. Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging*, 査読有, 24: 359-65, 2014
- 24 Shoji Y, Nishio Y, Baba T, Uchiyama M, Yokoi K, Ishioka T, Hosokai Y, Hirayama K, Fukuda H, Aoki M, Hasegawa T, Takeda A, Mori E. Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study. *PLoS One*, 査読有, 9: e110547, 2014
- 25 Nishio Y, Hashimoto M, Ishi K, Ito D, Mugikura S, Takahashi S, Mori E. Multiple thalamocortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language. *Neuropsychologia*, 査読有, 53: 264-273, 2014
- 26 Mugikura S, Kikuchi H, Fujii T, Murata T, Takase K, Mori E, Marinkovic S, Takahashi S. MR imaging of subcallosal artery infarct causing amnesia after surgery for anterior communicating artery aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*, 査読有, 35: 2293-301, 2014
- 27 Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci*, 査読有, 328: 64-69, 2013
- 28 Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura T, Mori E. Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 査読有, 135: 2458-2469, 2012
- {学会発表}(計0件)
- {図書}(計10件)
- 1 森悦朗. 金芳堂, 脳神経外科学, 2016, pp42-55
- 2 森悦朗. 南山堂, 臨床神経内科学改訂6版, 2016, pp40-47
- 3 Mori E. Springer Japan, Dementia with Lewy Bodies, 2016, pp73-85,
- 4 森悦朗. 新興医学出版, 日常診療に必要な認知症候学, 2014, pp3-8
- 5 森悦朗. 金芳堂, 特発性正常圧水頭症の診療, 2014, pp50-56, pp87-100, pp146-148
- 5 森悦朗. レビー小体型認知症の診断と治療. harunosora, 2014, pp42-58, pp110-128
- 7 森悦朗. 中山書店, DSM-5を読み解く: 神経認知障害群, パーソナリティ障害群, 性別違和, パラフィリア障害群, 性機能不全群, 2014, pp69-78,
- 8 Baba T, Estrada-Bellmann I, Mori E, Takeda A. Oxford University Press, Non-motor Symptoms of Parkinson's

Disease: Second Edition, 2014  
pp342-356

- 9 森悦朗. シナジー, 脳とこころのプライマリケア 5: 知能の衰え, 2013, pp172-182
- 10 森悦朗. 医歯薬出版, 認知症: 臨床の最前線, 2013, pp34-46

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.bncn.med.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 悦朗 (Etsuro MORI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30368477