

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591298

研究課題名(和文) 安静時機能的MRIでの記憶表象形成過程測定によるアルツハイマー病早期診断法の開発

研究課題名(英文) Study of memory consolidation of Alzheimer's disease patients using fMRI

研究代表者

山下 謙一郎 (Yamashita, Kenichiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00596687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではMCI患者にて新規記憶表象の学習を行い、MCIからADへの移行群と非移行群で、認知課題施行時の外側側頭葉皮質の脳活動部位と、DMN領域との機能的結合の相違を比較検討することでADの早期診断を可能にすることを目的とした。当初は認知課題施行時の脳機能的活動を検出することを目的としていたが、最終的には安静時での経時的脳活動を機能的MRIでフォローすることとした。現在MCI群でAD移行をきたすかどうかを経過観察中である。またAD症例では薬物治療による脳機能的結合変化の検討も行っている。

研究成果の概要(英文)：The procedure of memory consolidation of Mild Cognitive Impairment patients during encoding new information was investigated using fMRI. At first we intended to estimate the activation during performance of cognitive task however we changed the manner of experiment to the resting-state fMRI scanning. Compared to MCI patients, AD patients showed the decrease connectivity from Default Mode Network to the other networks. In present we followed these patients and checking the effectiveness of the drug.

研究分野：神経内科学

キーワード：アルツハイマー型認知症 機能的MRI 軽度認知障害

1. 研究開始当初の背景

近年認知症患者数、特にアルツハイマー病 (AD) の患者数が急増している。ADには根本治療薬は現在ないので、初期の段階で対症療法薬を導入するために早期診断が重要である。認知症の診断のためには種々の認知機能テストを行うが、現在では頭部MRI、SPECTという画像検査によってADの診断は以前よりも容易になっている。また1990年代後半からMRIでBOLD法 (blood oxygenation level-dependent) を用いた機能的MRI撮像法が行われるようになり、様々な認知課題施行中の脳活動部位が明らかになっている。しかしながら臨床への応用という点では、これらの検査でADへ移行する危険があるMCI患者を予見することは未だに困難である。PETを用いたアミロイドイメージングでは、ADを引き起こすとされるアミロイドの沈着をAD発症以前に検出できる (Klunk et al, 2004) が、PET検査が認知症の医療保険適応ではない現在では、物忘れを主訴とする患者全員に行うことは現実的ではない。また認知機能正常で、アミロイド陽性の若年者に対症療法を行うかどうか未解決の問題である。従って現在では多くの施設で利用でき、早期ADを診断可能な機能画像検査は未確立な状態であるといえる。

画像研究では海馬萎縮を来すAD患者では、遠隔記憶に比べて強い近時記憶障害を示すことが知られている。これは記憶固定化現象 (memory consolidation) により、記憶表象が経時的に海馬から外側側頭葉皮質に移行するためと考えられている。また最近の機能的MRI研究により認知課題施行中に脳血流低下を示すDefault Mode Network (DMN) の存在が健常者で証明されてきており、AD患者では、認知課題施行時のDMNでの血流低下が障害されることが報告されている。このような機能画像検査での特徴的な所見の解析により軽度認知障害(MCI)からADへ移行する症例を見出すことが出来る可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

以上の知見よりMCIからADへ移行する患者では、海馬が含まれるDMNの機能不全により、記憶表象固定化が早期から障害されていることが予想される。本研究ではMCI患者にて新規記憶表象の学習を行い、安静時・認知課題施行時の機能的MRI撮像を組み合わせて反復する。MCIからADへの移行群と非移行群で、認知課題施行時の外側側頭葉皮質の脳活動部位とDMN領域との機能的結合の相違を比較検

討することでADの早期診断が可能になると思われる。

3. 研究の方法

一般認知機能検査・対連合課題学習を施行し、頭部MRI撮像にて脳萎縮を評価する。その際同時に安静時機能的撮像を行い海馬からの相関を計算し、DMNの機能評価を行う。研究参加者を定期的にフォローし、認知課題施行時 (対連合課題想起) の機能的MRI及び安静時機能的MRI撮像を反復する。臨床的にMCIからADへの移行した例において対連合課題施行時の脳活動と安静時機能的MRIでのDMN機能を解析する。具体的な解析項目としては

経過中にMCIからADへ移行した患者群と非移行群にて、初診時の安静時機能的MRIにて得られたDMNの相違を比較検討する。

AD移行群にて、初診時とフォロー時安静時機能的MRIでのDMNの経時的な変化を検討する。

AD移行群のフォロー時安静時機能的MRIにて、外側側頭葉皮質を起点としてDMNとの機能的結合を計算し、非移行群と比較検討する。移行群では記憶表象固定化障害のため、外側側頭葉皮質とDMNとの機能的結合が非移行群よりも減弱していることが予想される。起点の位置は先行研究より解剖学的に指定するが、同時にフォロー時対連合課題想起時の、外側側頭葉での有意な脳活動部位も起点として計算する。

また現在九大病院神経内科では、福岡県内10箇所の関連病院神経内科と協力して認知症広域ネットワーク作成事業を開始している。九大病院での研究にて有意な結果が出ればこのネットワークを活用して、各施設で機能的MRI撮像を行い、さらに多数例での検討を行う。また研究分担者である。さらに九州大学大学院医学研究院神経内科学ではADモデルマウスでの研究を行っており、ADマウスで水迷路などの認知課題を反復することで、記憶表象が移行する大脳皮質での経時的病理変化を検討する。

4. 研究成果

本研究では MCI 患者にて新規記憶表象の学習を行い、安静時・認知課題施行時の機能的 MRI 撮像を組み合わせて反復し、MCI から AD への移行群と非移行群で脳機能的結合の相違を比較検討する予定としていた。少数の MCI 症例にて認知課題を施行しつつ機能的 MRI 撮像を実施したが撮像時間が長くなり被験者の忍容性に問題があったため最終的には安静時での経時的脳活動を機能的 MRI でフォローすることとした。まず認知機能課題にて MCI/AD の比較を行ったが、AD 群では記憶障害とともに時間検討識障害が著名であった。時間検討識障害の責任病巣は秋あら化になっていなかったため、SPECT にて時間検討識に特異的な血流低下部位を検索したところ後部帯状回での血流低下を認めためこれを複数の学会にて方向し、さらに論文化も行った (Yamashita et al. 2014)。

本来の安静時機能的 MRI 実験では、多くの撮像条件にて撮像を反復し条件の最適化を行った。健常群/MCI 群/AD 群にて安静時機能的 MRI 撮像を施行し解析を行った。健常群と比較してアルツハイマー型認知症では DMN 内の機能的結合は増強していたが遠隔部のネットワークとの機能的結合の減弱を認めた。また MCI から AD へ移行して時間が経過していない症例では時間検討識障害が軽度であったため、これが MCI から AD への移行へのし指標となる可能性が考えられた。そのため AD を時間検討識良好群と不良群に分け、両群での脳機能結合の差分を行ったところ良好群では右中側頭回にて優位な結合の増強を認めた。現在 MCI 群を長期にフォローし、新規に AD へ移行した症例でこの中側頭回の機能的結合が移行前と比較して変化があったかどうかを解析中である。また MCI から AD へ移行し薬物治療を開始した症例では薬物治療による脳機能的結合変化の検討も行っている。

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 2 件)

1)
Taniwaki T, Yoshiura T, Ogata K, Togao O, Yamashita K, Kida H, Miura S, Kira J, Tobimatsu S : Disrupted connectivity of motor loops in Parkinson's disease during self-initiated but not

externally-triggered movements. Brain Res 1512 : 45-49, 2013

2)
Yamashita K, Taniwaki Y, Utsunomiya H, Taniwaki T. Cerebral Blood Flow Reduction Associated with Orientation for Time in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Patients. J Neuroimaging, 24 : 590-4, 2014

〔学会発表〕(計 2 件)

安静時脳血流シンチを用いた時間見当識/近時記憶障害と関連する脳血流低下部位の検討,第 53 回日本神経学会学術大会 2012 年 5 月 24 日 東京

SPECT による軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行の後ろ向き研究, 2014 年 5 月 23 日 福岡

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下謙一郎 (Yamashita, Kenichiro)
九州大学・大学院医学研究院神経内科・助教
研究者番号：00596687

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()