

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861015

研究課題名(和文)アルツハイマー病の精神行動障害と脳画像および神経栄養因子の総合的解析

研究課題名(英文)Correlation between neuropsychiatric symptoms, FDG-PET, and serum BDNF in Alzheimer's disease

研究代表者

森 崇明(Mori, Takaaki)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50444766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：健常ボランティア23例とアルツハイマー病患者19例にFDG-PET検査を施行し、血清中のBDNF(脳由来神経栄養因子)を測定した。FDG-PETで得られた糖代謝画像と血清BDNFの関連を解析した結果、アルツハイマー病患者では左尾状核の糖代謝と血清BDNF値の有意な負の相関が認められた。健常例では有意な相関は認められなかった。精神症状と血清BDNF値との関連は認められなかった。アルツハイマー病のエピソード記憶障害には尾状核が関連していることが示唆されており、その変性過程でBDNFが機序のひとつとして関連していることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：We performed FDG-PET and evaluated serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in 23 normal controls and 19 Alzheimer's disease (AD) patients, and analyzed the correlation between cerebral metabolic rate of glucose on FDG-PET and serum BDNF levels. There was the significant negative correlation between left caudate nucleus and serum BDNF levels in AD, but there was no significant correlation in normal controls. Furthermore we analyzed the correlation between neuropsychiatric symptoms and serum BDNF levels, there was no finding. It is reported the association with left caudate nucleus and episodic memory in AD, it is assumed that BDNF is relevant to degeneration process in AD.

研究分野：認知症

キーワード：アルツハイマー病 脳由来神経栄養因子 ポジトロン断層撮影

1. 研究開始当初の背景

- (1) アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) は、最も多い認知症であり、記憶障害や失行、失認などの中核症状以上に、幻覚妄想、うつ、徘徊などの精神・行動障害 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) は、日常の臨床で極めて重要な症状である。
- (2) 近年では FDG-PET による糖代謝測定や MRI による形態解析などの脳画像検査の進歩にともない、AD に対する研究が数多く行われている。
- (3) 神経栄養由来因子 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は、神経栄養因子の中で、最も脳の分化・維持に重要な役割を果たしていると考えられる因子の一つで、近年では、ストレスによる BDNF mRNA が減少することが報告され、未治療のうつ病患者では健常人と比較して血清中の BDNF タンパク質量が減少していることが明らかになり注目されている。

2. 研究の目的

今回の研究では、Positron Emission Tomography (PET) を用いた糖代謝測定による大脳皮質体積測定などの画像解析と、血清中脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) 定量とを組み合わせ、これらの関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 愛媛大学附属病院精神科にて、健常 23 例、未治療のアルツハイマー病患者 19 例を募集し、対象群とした。
- (2) 健常群と AD 群に対し、認知機能検査である Mini-mental state examination (MMSE) と Alzheimer's Disease assessment scale (ADAS) を施行した。AD 群に対しては、Neuropsychiatric Inventory で精神症状の評

価を行った。さらに、両群に Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) と Apathy Evaluation Scale, Clinical Version (AES-C) にて、気分と意欲の評価をおこなった。

- (3) 両群に、FDG-PET を施行した。検査 6 時間前から絶食とし、血糖測定で 180mg/dl 以下であることを確認した。[18F]-FDG 5 ± 0.5 mCi (185MBq) で静注、30 分間閉眼し安静した後、30 分後より撮影を開始した。Dynamic撮影で 5 分 1 フレームで 30 分 (合計 6 フレーム) 128 \* 128voxel : 2mm\*2\*2 の解像度で撮像した。撮影後 トランスミッションを施行した。
- (4) 両群に、採血を行い、血清中の BDNF 値を測定した。採血時間は 9:30-10:30 の時間帯に施行した。
- (5) 上記で得られたデータに関して多変量解析を施行し、また Statistical Parametric Mapping8 (SPM8) で画像データの関連性を検索した。

4. 研究成果

- (1) 今回の研究の対象群は健常 23 例、未治療のアルツハイマー病患者 19 例であった。詳細は以下のとおりである (図 1)。

	健常群	AD 群	
年齢	79.6 ± 3.4	81.1 ± 5.1	0.31
性差 (女: 男)	9:14	15:4	0.02*
MMSE	29.0 ± 0.7	20.0 ± 3.3	<0.01**
ADAS	6.4 ± 3.2	15.8 ± 6.8	<0.01**
AES	10.3 ± 4.7	23.1 ± 7.5	<0.01**
MADRS	1.1 ± 1.5	4.7 ± 3.2	<0.01**
BDNF 値	19270.8 ± 6773.3	23099.7 ± 7991.9	0.20

\* 2 検定

\*\* Wilcoxon signed-rank test

(2) FDG-PET で得られた糖代謝画像と血清 BDNF の関連を SPM8 を用いて解析した結果、アルツハイマー病患者では左尾状核の糖代謝と血清 BDNF 値の有意な負の相関が認められた(図 2、3)。

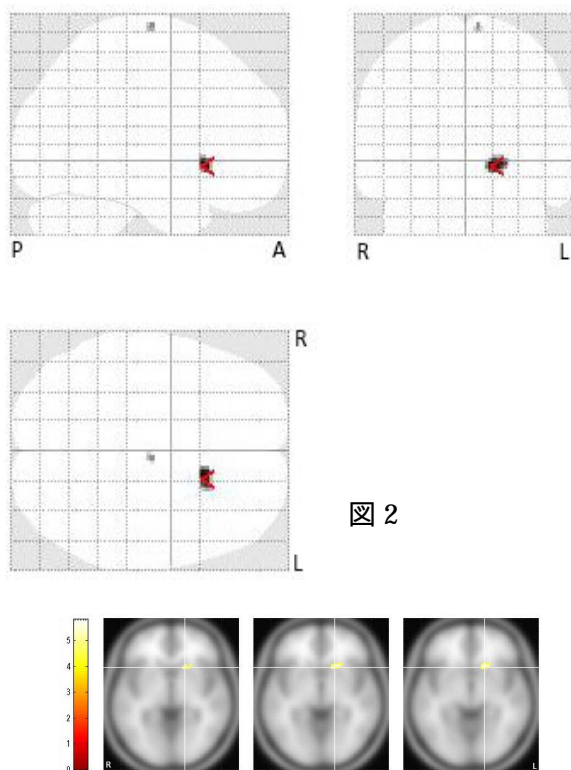


図 2

図 3

(3) 健常群で、糖代謝画像と血清 BDNF の関連を検索したが、有意な部位は認めなかった。

(4) AD 群で、血清 BDNF 値と NPI、AES-C、MADRS との関連を解析したが、明らかな関連は認めなかった。

(5) アルツハイマー病のエピソード記憶障害には尾状核が関連していることが示唆されており、その変性過程で BDNF が機序のひとつとして関連していることが考えられた。

## 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 2 件)

Yoshida T, Mori T, Yamazaki K, Sonobe N, Shimizu H, Matsumoto T, Kikuchi K, Miyagawa M, Mochizuki T, Ueno SI. Relationship between regional cerebral blood flow and neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry. Feb 17 [Epub ahead of print] 2015. 査読有

Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid deposition in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Apr;85(4):449-55. 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

森蓉子、越智紳一郎、吉野祐太、安部賢郎、山崎聖弘、吉田卓、森崇明、上野修一。アルツハイマー病における APP 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化。第 36 回日本生物学的精神医学会、2014 年 9 月 29 日-10 月 1 日、奈良県文化会館・奈良県新公会堂(奈良県奈良市)

小森憲治郎、豊田泰孝、吉田卓、森崇明、谷向知。失名辞と緩徐に進行する記憶障害を呈した側頭葉前方部萎縮例。第 38 回日本神経心理学会、2014 年 9 月 26-27 日、山形テルサ(山形県山形市)

吉田卓、森崇明、山崎聖弘、園部直美、清水秀明、松本光央、小森憲治郎、谷向知、上野修一。アルツハイマー病におけるレーヴン色彩マトリックス検査と局所脳血流の関係。第 29 回日本老年精神医学会、2014 年 6 月 12-13 日、日本教育

会館（東京都千代田区）

〔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：

出願年月日：

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

森 崇高（Mori, Takaaki）

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50444766

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし