

平成 21 年 6 月 8 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007 年度～2008 年度  
 課題番号：19591383  
 研究課題名（和文） 眼球運動、事象関連電位の LORETA 解析を用いた軽度認知機能障害早期診断の試み  
 研究課題名（英文） A trial for the early diagnosis in patients with mild cognitive impairment, measured by exploratory eye movement and LORETA analysis of event-related potentials.

研究代表者 小路 純央 (SHOJI YOSHIHISA)  
 久留米大学・医学部・講師  
 研究者番号：50343695

研究成果の概要：アルツハイマー型認知症（以下 ATD）の早期発見早期治療を目的として、軽度認知障害（以下、MCI）や AD 患者に対して、探索眼球運動や脳波のトポグラフィ解析及び事象関連電位の LORETA 解析と、従来行われてきた神経心理学的検査の他、MRI や SPECT など脳統計画像解析による計測とを同時期に検査を行うことで、健常者と MCI や認知症の初期から脳の器質的変化と、脳の機能的変化との関連を比較検討してきた。その結果健常者に比較して、ATD 患者は探索眼球運動で有意に注視停留点総数の減少、総移動距離の短縮が認められ、反応探索スコアの減少が認められた。また事象関連電位の LORETA 解析では、側頭・頭頂葉領域の活動性の低下が示唆された。MCI 患者においても、比較的早期より反応探索スコアの減少、LORETA 解析における側頭・頭頂葉領域の活動性の低下を示唆するハイリスク群が認められた。脳統計画像解析では、主に若年型 ATD 患者や一部の MCI 患者で、明らかな海馬や海馬傍回の萎縮を認める以前に側頭頭頂領域での萎縮、SPECT 所見で同部位の血流低下が認められており、これら結果との関連も続けて研究している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科臨床系・精神神経学

キーワード：認知症・アルツハイマー病・探索眼球運動・事象関連電位

## 1. 研究開始当初の背景

現在高齢者人口の増加により、認知症疾患

の増加が逼迫しており、その対応が議論されている。近年コリンエステラーゼ阻害薬が開

発され、ATD の進行を遅らせるといった面から ATD に対する薬物介入が可能になってきている。また現在 ATD の根本的な予防や治療を目指すべく、アミロイドβ 蛋白の産生を抑えるセクレターゼ阻害薬や、ワクチン療法などの様々な研究・開発が進められている。しかしながら、ATD が進行し不可逆的な神経細胞死が進展した段階では、いかなる治療によっても症状の劇的改善は望めない。そこで、認知症治療はいまや、認知症に移行する前のいわゆる軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) での、早期発見、早期診断が望まれている。MCI が必ずしも ATD の前駆症状とは限らないものの、MCI が認知症発症の極めて高いリスクであることは周知である。MCI を早期発見、早期診断することにより、認知症の発病時期を遅らせることが可能となり、患者の QOL の改善のみならず、家族や医療や看護・介護の負担を軽減し、ひいては医療費や介護費用も大幅に削減が可能であると思われる。近年この MCI や軽度 ATD に対して、様々な研究が試みられている。その検査の内容としては、Mini Mental Examination (MMSE)、長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) など神経心理学的評価に加え、MRI や SPECT、PET 検査にて、ATD では側頭葉内側部を中心とした全脳萎縮、頭頂葉、側頭葉における血流低下、3D-SSP や SPM といった脳統計画像解析による後部帯状回の血流低下、生物学的マーカーとして、髄液中のタウ蛋白、及び 42 アミノ酸残基のアミロイドβ 蛋白 ( $A\beta_{1-42}$ ) の測定、ApoE4 遺伝子解析、精神生理学的指標として、事象関連電位を用いた P300 成分の振幅の減少、潜時の延長が認められる。また、ATD は両眼立体視機能障害など比較的視空間機能障害早期より認められることが知られている。

我々は、ATD アルツハイマー型認知症や外

傷後高次脳機能障害者、睡眠時無呼吸症、パーキンソン病患者、統合失調症者など、様々な精神障害患者における認知機能障害について、客観的な生物学的指標として特に人の表情認知に焦点を当て、赤ちゃんの『泣き』『笑い』『中性』の表情写真を用いて視覚誘発事象関連電位、探索眼球運動を研究してきた。我々は、ATD アルツハイマー型認知症 (痴呆) 患者に対して、コリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネペジルの効果についても、同様に赤ちゃんの表情写真を用いた視覚誘発事象関連電位を行い、P300 振幅の増加、P300 潜時の短縮といった認知機能の改善効果を示した。いずれの研究においても、疾患の初期から軽快・寛解過程の症状経過を追いながら研究を行ってきたことで、患者へのバイオフィードバック療法への試みが可能となってきたと考えている。

## 2. 研究の目的

今回 MCI や ATD などの認知症の早期診断に対して、探索眼球運動や脳波のトポグラフィ解析及び事象関連電位の LORETA 解析は現在まであまり報告はなされておらず、今回 MRI や SPECT など脳統計画像解析による計測と同時期に検査を行うことで、健常者と MCI や認知症の初期から脳の器質的変化と、脳の機能的変化との関連を比較検討することが可能であり、また明らかな器質的変化が起こる以前に機能的変化が起こっていないか調べるとともにその病変部位も明らかにすることが可能となる。MMSE、HDS-R、ADAS-Jcog、CDR など各神経心理学的検査との関係を調べることで早期診断の診断率の向上や、さらに MCI と診断された患者に対して、経年的に検査していくことで各病期との相関について、また ATD 患者におけるコリンエ

ステラーゼ阻害剤などの薬物療法を施行した場合に、投与前と投与後を比較検討することで、薬物効果についても明らかにすることが可能となる。その上他の認知症においても、同様の検査を施行し比較検討することで、各疾患との相違についても少なからず明らかにすることが可能となると思われる。

### 3. 研究の方法

被検者は久留米大学病院精神神経科またはもの忘れ外来を受診したATD患者もしくはMCI患者であり、対象は年齢・性別をマッチングした健常ボランティアである。

本研究は全ての被検者からは本研究の趣旨を文面及び口頭にて十分に説明を行い、同意を得て行っている。なお本研究は久留米大学倫理委員会にて承認を得ている。

#### ①探索眼球運動計測：

探索眼球運動装置 (nac, EMR-8) を用いて、『S字』および『泣き』『笑い』『中性』表情刺激時の探索眼球運動の計測を行う。被検者は刺激提示用モニターに映し出される『S字』もしくは赤ちゃんの『泣き』『笑い』『中性』の表情写真を自由視課題、比較照合課題、念押し課題を用いて眼球運動を計測する。

#### ②脳波のトポグラフィ検査および表情写真を用いた視覚誘発事象関連電位 P300 及びその LORETA 解析：

現有の視覚刺激装置及び脳波計（日本光電：EEG1100）を用い、眼球運動計測と同様の赤ちゃんの『泣き』『笑い』『中性』の表情写真を用い、Oddball 課題（標的刺激：刺激頻度 20%、『泣き』もしくは『笑い』表情写真、非目的刺激：刺激頻度 80%、『中性』の表情写真をランダムに提示し、課題として、被験者は標的刺激に対して出来るだけすばやくボタンを押す、数を数える）にて、視覚

誘発事象関連電位（特に P300）の計測および LORETA 解析を行う。

#### ③MRI 装置を用いた SPM2002 年版による Voxel-based Morphometry (VBM)の脳形態画像および functional MRI (fMRI)による脳機能画像解析：

現有の MRI 装置（SIEMENS 社、MAGNETOM Symphony、1.5T）を用いて MRI 画像の撮像を行う。SPM2 を用い海馬や海馬傍回を含む側頭葉内側面に ROI をあて、標準化されたデータと比較する（主に既に使用している早期 AD 診断システム『VSRAD』を活用する）。

現有の 1.5T MRI 装置ならびに視覚刺激装置を用いて、運動機能、課題遂行機能の検討を行う目的にて左右の Tapping による指運動や「しりとり」課題を、また上記と同様の赤ちゃんの『泣き』『笑い』『中性』の表情写真を用いて、fMRI の撮像を行う。全脳をカバーする 40 スライス (5.1 秒)、1 シリーズ 60 回 (5.1 分) の撮像を行う。60 回は 20 回を繰り返しの単位とし、10 回は rest 条件、10 回は active 条件で 3 回繰り返す。赤ちゃんの表情写真は、各々のブロックで『泣き』『笑い』表情のどちらかをランダムに提示する。その際に表情にあわせた『泣き』『笑い』音声をヘッドフォンで流した。解析は、撮像した 60 回の画像を SPM2 を用いて位置合わせ、正規化、平滑化を行った後、一般線形モデル下で統計解析を VOXEL 毎に行い、各刺激によって賦活される脳部位が同定され Tmap として得られる。得られた Tmap を Talairach 座標に変換して、Boldmann 領野と対応を検討する。

#### ④神経心理学的評価：

久留米大学病院にある心理室と共同で、主に Mini-Mental State Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating (CDR)、ウェクスラー知能検査 (WAIS-R)、ウェクスラー記憶検査 (WMS)、ADAS-Jcog による神経心理学的

評価を行う。

得られた検査結果をもとに、健常者群と MCI や ATD 患者群とで眼球運動や脳波のトポグラフィー検査、視覚誘発事象関連電位 P 300 及びその LORETA 解析、fMRI の結果を比較する。また、MCI や ATD 群においては、神経心理学的評価や MRI による脳形態画像と眼球運動や視覚誘発事象関連電位 P 300 及びその LORETA 解析との相関について検討する。未治療の ATD 患者については、コリンエステラーゼ阻害剤を投与開始し、上記の検査について投与前、投与後 6 ヶ月、1 年、2 年、3 年と行っていき経過を追いながら治療効果についても評価していく。

#### 4. 研究成果

現在までに、赤ちゃんの『泣き』『笑い』『中性』表情写真や『S 字』図を用いて事象関連電位の LORETA 解析および探索眼球運動の計測を行ってきた。その結果、健常者に比較して、ATD 患者は探索眼球運動で有意に注視停留点総数の減少、総移動距離の短縮が認められ、反応探索スコアの減少が認められた。また事象関連電位の LORETA 解析では、側頭・頭頂葉領域の活動性の低下が示唆された。MCI 患者においても、比較的早期より反応探索スコアの減少、LORETA 解析における側頭・頭頂葉領域の活動性の低下を示唆するハイリスク群が認められた。脳統計画像解析では、主に若年型 AD 患者や一部の MCI 患者で、明らかな海馬や海馬傍回の萎縮を認める以前に側頭頭頂領域での萎縮、SPECT 所見で同部位の血流低下が認められており、これら結果との関連も続けて研究している。以上からも事象関連電位およびその LORETA 解析、探索眼球運動は患者にとり、非侵襲的で有用な生理学的指標となることが示唆された。今後更に対象者を増やすとともに、MCI 患者におい

て経日的に検査を行うこと、また時間分解能に優れている近赤外線スペクトロスコープも導入し、探索眼球運動や事象関連電位との同時計測が可能であり、AD 患者の早期診断の診断率の向上を目指していく。現在コリンエステラーゼ阻害剤などによる抗認知症薬の治療効果についても研究中である。

#### 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 5 件)

1. 森田喜一郎、立松康宏、小路純央、川辺千津子ら： 統合失調症者の情動関連探索眼球運動の特性：視野（スクリーン）の左右差を含めて 臨床脳波, 50(3) ; 152-158, 2008
2. 兒玉隆之、森田喜一郎、小路純央、土井 亮、川辺千津子： 課題関連 P300 成分の発生源について -色彩環境の影響- 臨床神経生理学, 36(3) ; 95-101, 2008
3. 石井洋平、森田喜一郎、小路純央、松岡稔昌、山本 篤：近赤外線スペクトロスコープとアイマークを用いた統合失調症者の情動関連血流変動の特性-健常者との比較検討- 日本臨床神経生理学, 36(4) ; 219-225, 2008
4. 兒玉隆之、森田喜一郎、森 圭一郎、小路純央、内村直尚：ERP の Microstate 法を用いた LORETA 解析. 臨床脳波, 50(10) ; 610-614, 2008
5. 山本 篤、森田喜一郎、小路純央、岡本泰弘、中島洋子ら： 情動関連課題遂行中の脳血流の変動-多チャンネルNIRSを用いて- 久留米医学会雑誌 72(1・2) ; 69-77, 2008

[学会発表] (計 8 件)

1. 森田喜一郎、小路純央、山本 篤、松岡稔昌、内村直尚：多チャンネルNIRSを用いた老年期の認知機能の特徴 認知症患者様との比較検討 日本老年精神医学会 2008年6月28日 神戸国際会議場
2. 中島洋子、森田喜一郎、小路純央、松岡稔昌ら：MCI(軽度認知障害)の探索的眼球運動計測における視覚認知機能の特徴 日本老年精神医学会 2008年6月27日 神戸国際会議場
3. 井上雅之、森田喜一郎、小路純央、松岡稔昌ら：fMRIによる数唱課題及び数字記憶課題遂行中の脳活動の検討 若年健常者と高齢健常者の比較 第38回日本臨床神経生理学学会 2008年11月11日～14日 神戸国際会議場
4. Shoji Y, Morita K, Matsuoka T, Yamamoto H, Mori K, Uchimura N : Effects of atypical antipsychotic drugs of the emotionally charged exploratory eye movements in schizophrenia : comparison with healthy subjects. XXVI CINP Congress 2008 2008.7.13-17 Munich, Germany
5. Mori K, Morita K, Shoji Y, Yamamoto H, Uchimura N : mprovement of emotionally charged P300 component after treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia: comparison with healthy subjects. XXVI CINP Congress 2008 2008.7.13-17 Munich, Germany
6. Ishii Y, Morita K, Shoji Y, Matsuoka T, Mori K : Effects of affective stimuli for the concentration of Oxy-Hb and eye movements in schizophrenia. 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress and 30<sup>th</sup> Annual WFSBP Meeting of JSBP 2008.9.11-13

Toyama, Japan

7. Shoji Y, Morita K, Yamamoto A, Matsuoka T, Mori K, et al : Effects of affective stimuli in patients with schizophrenia during shiritori task measured by NIRS. 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress and 30<sup>th</sup> Annual WFSBP Meeting of JSBP 2008.9.11-13 Toyama, Japan
8. Mori K, Morita K, Shoji Y, Matsuoka T, Uchimura N : Improvement of emotionally charged P300 component after treatment in schizophrenia patients. 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress and 30<sup>th</sup> Annual WFSBP Meeting of JSBP 2008.9.11-13 Toyama, Japan

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小路 純央 (SHOJI YOSHIHISA)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号 : 50343699

### (2) 研究分担者

森田 喜一郎 (MORITA KIICHIRO)

久留米大学・高次脳疾患研究所・教授

研究者番号 : 20140642

松岡 稔昌 (MATSUOKA TOSHIMASA)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号 : 60441664

森 圭一郎 (MORI KEIICHIRO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：20399182

(3) 連携研究者