

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20972

研究課題名（和文）認知症発症における網膜バイオマーカーの有効性の検証：久山町研究

研究課題名（英文）Association of inner retinal thickness with prevalent dementia and brain atrophy in a general older population

研究代表者

上田 瑛美（Ueda, Emi）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：30911359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：一般住民を対象としてSS-OCTで測定した網膜神経節細胞-内網状層（GC-IPL）および網膜神経線維層（RNFL）と認知症との関連について検討し、さらに脳画像データを用いてVBM解析を行い、GC-IPL/RNFLと関連のある脳萎縮パターンを検討した。結果、日本人地域高齢住民においてSS-OCTで測定したGC-IPLの菲薄化は認知症と有意に関連した。また、脳画像データを用いたVBM解析では、GC-IPLの菲薄化は海馬、扁桃体、嗅内野、海馬傍回、舌状回、楔部、鳥距皮質、視床などの灰白質萎縮と有意に関連した。認知症者を除外した対象者でのVBM解析ではGC-IPL菲薄化は海馬萎縮と有意な関連を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人地域高齢住民においてSS-OCTで測定したGC-IPLの菲薄化は認知症と有意に関連した。また、脳画像データを用いたVBM解析では、GC-IPLの菲薄化は海馬、扁桃体、嗅内野、海馬傍回、舌状回、楔部、鳥距皮質、視床などの灰白質萎縮と有意に関連した。認知症者を除外した対象者でのVBM解析ではGC-IPL菲薄化は海馬萎縮と有意な関連を示した。一方、RNFLは認知症および認知機能に関わる脳部位に有意な関連は認めなかった。従って、SS-OCTを用いたGC-IPL測定は非侵襲的で簡便で再現性に優れており、認知症のハイリスク群を同定し、認知症における神経変性の過程を評価するよい指標となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The present study demonstrated that lower GC-IPL thickness estimated by using SS-OCT was significantly associated with greater likelihood of the presence of dementia in a general older Japanese population. In the imaging analysis using VBM, we also found that lower GC-IPL thickness was significantly associated with the brain volumes of brain regions related to cognitive function as well as visual function (i.e., the lingual gyrus, cuneus, and thalamus). Similar significant associations were also observed between GC-IPL thickness and the brain volumes of the hippocampus, amygdala, cuneus, lingual gyrus, and thalamus in the automated segmentation analysis using FreeSurfer software, with the beta coefficient of association for the hippocampus being the largest. Our findings suggested that GC-IPL thickness might reflect specific brain regional alterations related to cognitive function and subsequent cognitive dysfunction.

研究分野：眼科

キーワード：認知症 網膜バイオマーカー 網膜神経節細胞 光干渉断層計

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は世界中で増加傾向にあり、公衆衛生および社会的ケアの両者の観点における優先課題である。認知症の早期発見は容易ではなく、そのハイリスク群を同定し、脳萎縮の指標となる簡便で非侵襲的なバイオマーカーが求められている。

網膜は発生学的、解剖学的、および生理学的に脳と多くの共通点をもつ。近年 SS-OCT の開発により非侵襲的かつ簡便に網膜内層、いわゆる網膜神経節細胞-内網状層 (GC-IPL) と網膜神経線維層 (RNFL) の測定が可能となった。これまでに網膜内層と認知症の間に密接な関連があることを報告する基礎的研究やアルツハイマー型認知症などを対象とした臨床研究はあるが、一般住民を対象に SS-OCT を用いて GC-IPL/RNFL と認知症との関連を検討した報告は少ない。

さらに、最近、脳画像研究において網膜厚と脳部位別にみた脳萎縮との関連が報告されている。VBM 解析は、恣意的な関心領域の設定を伴わずに脳容積の差異を評価でき、網膜厚と認知症の関連の神経基盤を明らかにすることを可能にする。しかしながら、網膜厚と脳容積の関連について VBM を用いて検討した研究はこれまで一報しかない

2. 研究の目的

一般住民を対象として SS-OCT で測定した GC-IPL/RNFL と認知症との関連について検討し、さらに脳画像データを用いて VBM 解析を行い、GC-IPL/RNFL と関連のある脳萎縮パターンを検討した。

3. 研究の方法

2017 年高齢者調査を受けた 65 歳以上の高齢者を対象とする。男女 2,202 名が健診を受診 (受診率 94.1%) 解析対象者 1,119 名 (男性 465 名、女性 654 名)

デザインは、横断研究である。

曝露因子は、網膜神経節細胞-内網状層 : GC-IPL (ganglion cell -inner plexiform layer)、網膜神経線維層 : RNFL (retinal nerve fiber layer)

評価項目は、全認知症との関連と脳画像データを用いた脳容積との関連である。

VBM を用いた解析 FreeSurfer 解析 : 脳の部位別容積、白質病変容積をそれぞれ頭蓋内容積で除した値を解析に用いた。FreeSurfer 解析で示す脳領域は認知機能および視機能に関係のある部位とした。

統計解析は 3 次スプライン回帰モデル、ロジスティック回帰モデル、一般線形モデルである。

4. 研究成果

日本人地域高齢住民において SS-OCT で測定した GC-IPL の菲薄化は認知症と有意に関連した。また、脳画像データを用いた VBM 解析では、GC-IPL の菲薄化は海馬、扁桃核、嗅内野、海馬傍回、舌状回、楔部、鳥距皮質、視床などの灰白質萎縮と有意に関連した。認知症者を除外した対象者での VBM 解析では GC-IPL 菲薄化は海馬萎縮と有意な関連を示した。一方、RNFL は認知症および認知機能に関わる脳部位に有意な関連は認めなかった。

興味深いことに、本研究の VBM 解析では視覚領域に限らず、認知機能に関わる領域の脳萎縮との関連を認めた。地域高齢住民において GC-IPL 菲薄化は認知症と有意に関連した。脳画像データを用いた解析において、GC-IPL 菲薄化は脳の視覚領域のみならず、認知機能に関わる部位の脳萎縮にもまた有意に関連した。

SS-OCT を用いた GC-IPL 測定は非侵襲的で簡便で再現性に優れており、認知症のハイリスク群を同定し、認知症における神経変性の過程を評価するよい指標となるかもしれない。

Figure 1. Restricted cubic splines for the association between each retinal layer and the adjusted odds ratio for the prevalence of dementia, 2017

Solid lines represent the odds ratio; dashed lines represent the 95% CI. Knots were placed at the 10th, 50th and 90th percentiles (GC-IPL; 59.2, 67.7 and 74.9 μm , RNFL; 80.4, 99.9 and 114.7 μm). A reference point was set at 67.7 μm of GC-IPL and 99.9 μm of RNFL.

Odds ratios were adjusted for age, sex, education, systolic blood pressure, antihypertensive drug use, diabetes, serum total cholesterol, body mass index, cerebrovascular lesions, smoking habits, drinking habits, regular exercise, axial length.

GC-IPL, ganglion cell-inner plexiform layer; RNFL, retinal nerve fiber layer; CI, confidence interval

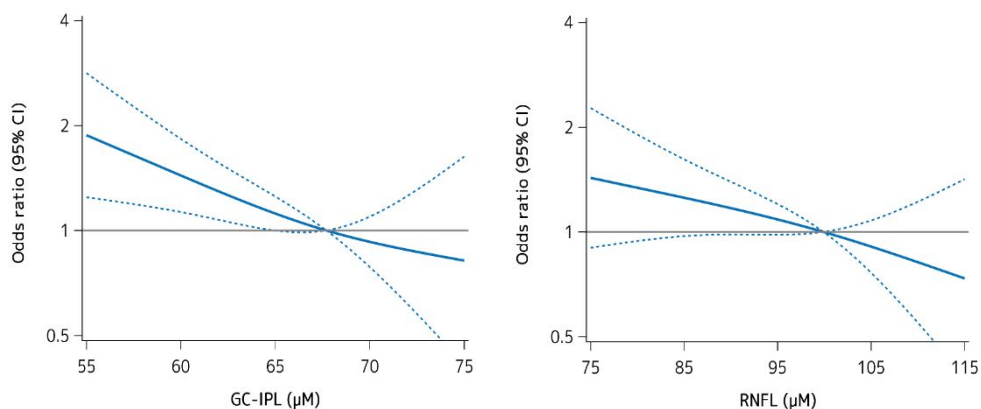
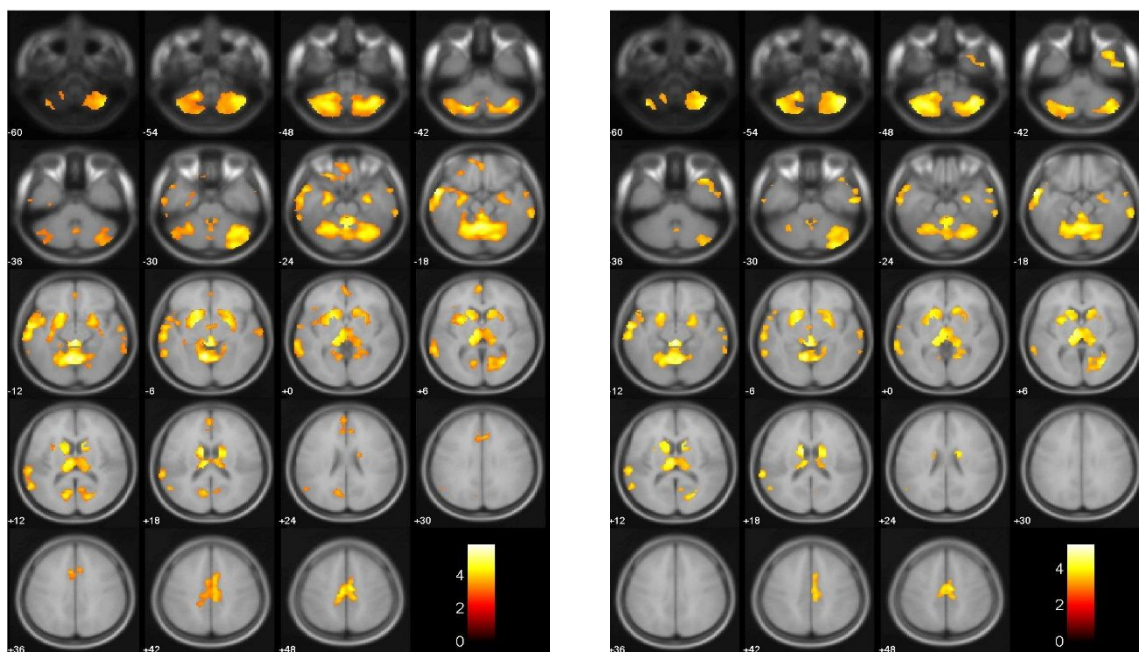


Figure 2. Brain atrophy patterns that were correlated with ganglion cell-inner plexiform layer by VBM, 2017



1-A. 両側海馬、扁桃体、左嗅内野、海馬傍回などの AD 関連領域、舌状回、左楔部などの後頭葉領域、両外側側頭葉領域、帯状回、両側視床、基底核、小脳

1-B. 認知症除外：右海馬、扁桃体、両外側側頭葉領域、後頭葉領域、両視床、基底核、帯状回、小脳

Values were adjusted for age, sex, education, systolic blood pressure, antihypertensive drug use, diabetes, serum total cholesterol, body mass index, cerebrovascular lesions, smoking habits, drinking habits, regular exercise, axial length.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Ueda E, Hirabayashi N, Ohara T, Hata J, Honda T, Fujiwara K, Furuta Y, Shibata M, Hashimoto S, Nakamura S, Nakazawa T, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T, Sonoda KH.	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of Inner Retinal Thickness with Prevalent Dementia and Brain Atrophy in a General Older Population: The Hisayama Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmol Sci	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.xops.2022.100157.	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
---------	---------