

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870375

研究課題名（和文）複合的MRI研究によるアパシーの神経機序解明

研究課題名（英文）Neural basis of apathy: multiple MRI approaches

研究代表者

小野田 慶一 (Onoda, Keiichi)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：60432712

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：アパシーとは動機づけが欠落し、目標志向的行動が減少あるいは消失した状態をさす。本研究課題では、アパシーの神経機序を複合的MRI指標から明らかにすることを目的とした。健常高齢者を対象とした安静時fMRI実験によって、アパシーが実行機能と密接に関連し、腹側線条体と背側前頭前野の結合がその関連を調節していることを明らかにした。一方で、線条体と補足運動野の結合低下もまたアパシーに寄与することを示した。これらの知見によりアパシーには複数の前頭-基底核ループが関与することが実証された。

研究成果の概要（英文）：Apathy is a state without motivation, and defined as diminished or decreased goal-directed behavior. This study aimed to investigate the neural mechanism of apathy using multiple approaches. In a resting-state fMRI analysis for healthy elderly, apathy is associated with executive function, and involved in decreased functional connectivity between lateral prefrontal cortex and basal ganglia. Also, an another experiment revealed that the functional connectivity between basal ganglia and supplemental motor area is related with apathy in healthy elderly. These evidences suggested that multiple frontal-basal ganglia loops are involved in apathy.

研究分野：認知神経科学

キーワード：アパシー 安静時fMRI

1. 研究開始当初の背景

アパシーとは動機づけが欠落し、目標志向の行動が減少あるいは消失した状態を指す。アパシーは高齢者や神経疾患患者で高頻度に認められ、前頭前野や基底核の障害で起こる。アパシーの病態とその機序を解明することは、動機づけの解明につながる。本研究では、アパシーが情動障害と自己賦活不全から構成され、それぞれが前頭 - 基底核回路の異なる領域を基盤としていることを複合的 MRI 研究により明らかにすることを目的とした。

我々は、前頭前野や基底核に脳卒中を起こすとアパシーを高頻度に呈し、脳卒中後における大脳基底核の血流低下とアパシーが関連していることを SPECT 研究により明らかにしてきた。これらの知見から、アパシーは自発的な目標志向の行動と関連する前頭 - 基底核回路の障害として理解できる。しかし、前頭 - 基底核回路は複数の並列的回路を形成しているため、いずれかのサブ回路がアパシーに特異的に関連しているのか、サブ回路がそれぞれ異なる役割にてアパシーに寄与しているかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では複合的 MRI 技術を用いてアパシーの神経機序を、前頭基底核ネットワークのサブ回路にもとづき検討することを目的とした。

3. 研究の方法

高齢者では 6.0 ~ 15.8% がアパシーを呈する (Brondaty et al., 2010)。多数の高齢者をスクリーニングし、アパシーを有する一群を抽出し、アパシーの低い高齢者との比較研究を行った。安静時 fMRI による機能的結合評価と T1 強調画像をもとにした灰白質容積・密度の評価を行った。これらの MRI 指標の群間比較により、前頭 - 基底核回路の異なる領域がアパシーの構成要素に寄与していることを明らかにする。

灰白質に関する比較では有意な知見が得られなかったため、ここでは機能的結合に関する知見を報告する。

3 - 1

解析対象者：ヘルスサイエンスセンター島根の脳ドック参加者のうち、安静時 fMRI データが入手可能な参加者を解析対象とした。当該施設の脳ドックでは、MRI 検査 (T1 構造画像及び安静時 fMRI を含む) 認知機能検査、生活習慣調査、血液検査等がセットで行われている。参加者の年代は 40 代から 70 代に集中している。解析除外基準は、年齢 (解析ごとに異なる)、精神疾患あるいは神経疾患の既往、がんなどの重篤な疾患の既往、無症候性脳病変 (脳梗塞、脳出血、脳萎縮、白質病変)、認知機能低下 (解析目的による) であった。

3 - 2

神経心理学的検査：脳ドック参加者は下記の検査を含む神経心理検査バッテリーにて認知及び情動機能が評価された。

Mini-Mental State Examination (MMSE)、長谷川式簡易知能評価尺度 (HDS-R)、岡部式簡易的評価尺度、Frontal Assessment Battery (FAB)、言語流暢性検査 (野菜, "し"), ウィスコンシンカードソーティングテスト、かなひろい検査、Kohs ブロックデザイン検査、Zung's Self-rating Depression Scale (SDS)、やる気スコアがバッテリーには含まれた。

アパシーの程度はやる気スコアによって評価され、過度の認知機能低下を示した参加者は解析対象から除外された。

3 - 3

MRI 測定：画像データはシーメンス社製 1.5 テスラ MRI にて測定された。機能画像の測定パラメータは以下であった。スライス厚 4.5 mm, 27 スライス, ギャップなし, Repetition time 2000 ms, Echo time 30 ms, Flip angle 90°, interleave order, Matrix size 64 x 64, Field of view 256 x 265 mm², スキャン数 150。安静時 fMRI の測定では参加者に目を閉じて眠らないように、またなるべく何も考えないように教示した。機能画像測定後、以下のパラメータで T1 構造画像を測定した。192 スライス, Repetition time 2170 ms, Echo time 3.93 ms, inversion time 1100 ms, flip angle 15°, matrix size 256 x 256, field of view 256 x 256 mm², isotropic spatial resolution 1 mm。

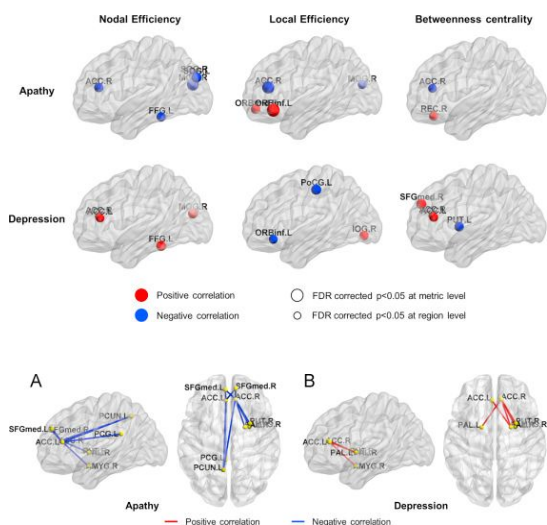
3 - 4

MRI 解析：画像解析には SPM を用いた。頭部微動補正、スライスタイミング補正、標準化、及び空間的平滑化を行った。その後、関心領域に基づく解析、独立成分分析、グラフ理論解析をそれぞれの研究目的にあわせて行った。

4. 研究成果

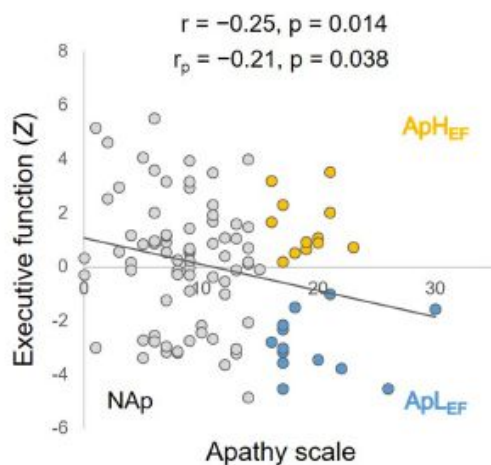
アパシーは臨床的にうつと似た症状であるため、それぞれが独立した現象であることを脳機能的観点から示した。安静時 fMRI によって評価された全脳ネットワークに対してグラフ理論を適用し、前帯状回のネットワーク機能低下がアパシーに、その亢進がうつと関連していることを明らかにした (Onoda et al., 2015)。さらに、前帯状回と基底核を含む複数の領域との結合がアパシーで低下していることを示した。

これらの結果により、まずアパシーがうつとは独立した心理現象であることが脳機能的視点から実証された。



次に基底核を興味ある領域として、基底核と他の領域の機能的結合がアパシーにより変化しているか検討した。アパシー傾向をもつ高齢者では、健常高齢者と比較して背側線条体と複数の前頭葉領域（補足運動野、背外側前頭前野など）の機能的結合が低下していた（Hamada et al., in preparation）。

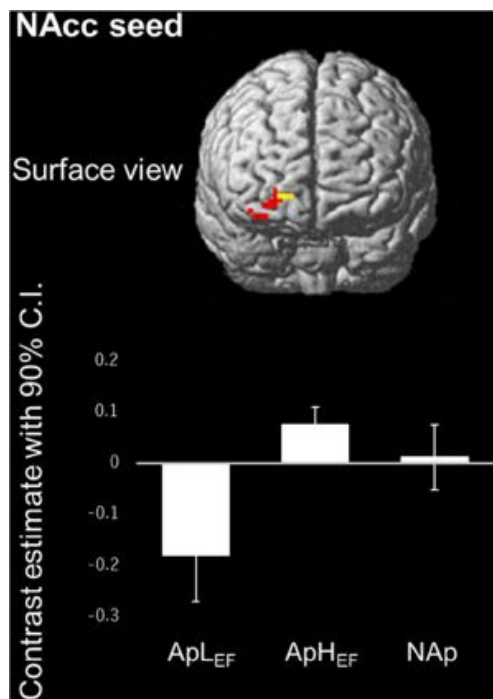
こうしたアパシーと前頭-基底核回路の関連はそのサブタイプによって異なることが推測される。我々は実行機能低下によるアパシーに着目した。高齢者の実行機能とアパシーには負の相関関係が確認された。



次に、この関連が前頭基底核回路の機能的結合によって調整されているかを検討した。アパシーが高く、なおかつ実行機能の低い高齢者は側坐核と右外側前頭前野の機能的結合が低いことが明らかとなった（Kawagoe et al., 2017, 右図）。

これらの知見より、実行機能低下に付随するアパシーは前頭基底核回路の中でも認知機能により関連したループが関与しており、

その他の情動不全型のアパシーは前帯状回を含むループの異常が寄与していることが推察される。また、運動関連領域を含むループでも差異が認められたことから、行動出力不全もアパシーの重要な要素とかがえられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Associations among executive function, cardiorespiratory fitness, and brain network properties in older adults. *Sci Rep*. 2017, 7, 40107, doi: 10.1038/srep40107.
2. Mitaki S, Onoda K, Abe S, Oguro H, Yamaguchi S. The effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke Apathy is associated with improved interhemispheric functional connectivity. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016, 25(12), e219-e221. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.014
3. Hama S, Murakami T, Yamashita H, Onoda K, Yamawaki S, Kurisu K. Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016, doi: 10.1002/gps.4503.
4. Onoda K, Yamaguchi S. Dissociative contributions of the anterior cingulate cortex to apathy and depression:

Topological evidence from resting-state functional MRI. *Neuropsychologia*. 2015, 77, 10-8, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.030.

5. Yan H, Onoda K, Yamaguchi S. Gray Matter Volume Changes in the Apathetic Elderly. *Front Hum Neurosci*. 2015, 9, 318. doi: 10.3389/fnhum.2015.00318.

〔学会発表〕(計1件)

1. 小野田慶一・濱田智津子・山口修平, 目標志向的行動の減少と前頭 - 基底核回路の関連: 高齢者における安静時 fMRI 研究, 2014年5月18日, 生理心理学会, 筑波大学 大学会館(筑波市).

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野田 慶一 (ONODA, Keiichi)

島根大学・医学部・講師

研究者番号: 60432712

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし