

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09844

研究課題名(和文) 認知症におけるデフォルトモードネットワーク異常に関する分子イメージング研究

研究課題名(英文) Molecular neuroimaging research of abnormality of default mode network in dementia

研究代表者

肥田 道彦 (Koeda, Michihiko)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60434130

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会の我が国にとって認知症の早期予防や新たな治療法の開発は重要な課題である。我々は、認知症発症のリスクと考えられているアミロイドの蓄積をポジトロンCTを用いて検証し、機能的MRIを用いて、アルツハイマー病やうつ病症例の安静時脳機能の評価を行い、アミロイドの蓄積と安静時脳機能(デフォルトモード・ネットワーク)との関連を検証した。我々の結果から、認知症リスク症例ではアミロイドが徐々に集積すること、うつ病では左頭頂葉の安静時脳機能が障害され、アルツハイマー型認知症では、右頭頂葉の安静時脳機能が障害されることが示唆された。これらの結果から、認知症の病態進行と安静時脳機能との関連が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Development of new treatments for the early prevention of dementia is a pressing issue for the aging society of Japan. We examined the accumulation of amyloid, considered a risk for dementia, by Positron Emission Tomography. In addition, with the use of functional MRI, we evaluated brain function at resting state in Alzheimer's disease and depression in the elderly. Based on the results, we verified the associated accumulation of amyloid with brain function at resting state, including the default mode network (DMN). Our results showed that amyloid gradually accumulates in persons at risk of dementia. Further, our results demonstrated that patients with depression have functional impairment in the left parietal lobe, whereas those with Alzheimer's disease are impaired in the right parietal lobe. From these findings, association between the progressive pathology of dementia and brain function at resting state was revealed.

研究分野：精神医学、精神生理学、脳機能画像学

キーワード：アミロイドイメージング 機能的MRI デフォルトモード・ネットワーク 認知症 軽度認知障害 頭頂葉

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の我が国にとって認知症の早期予防や新たな治療法の開発は重要な課題である。認知症に関する機能的 MRI (functional MRI (fMRI)) 研究では、エピソード記憶の障害に伴い海馬や後部帯状回の賦活と機能的結合が障害されるという (Rombouts 2000, Sperling 2003)。一方、課題を何も遂行せず安静覚醒下で fMRI を施行したときの脳賦活(安静時 fMRI:rsfMRI) が精神疾患の病態診断に有用なバイオマーカーとして注目されている。特に健常人において安静覚醒時の脳賦活は、課題遂行時に比し、前部帯状回 - 内側前頭皮質領域、後部帯状回・楔前部領域、両側下頭頂葉領域で低下するという (Raichle 2001)。これらの脳賦活領域はデフォルト・モード・ネットワーク (DMN) と呼ばれる (Raichle 2001, Barkhofら 2014)。

DMN の解析は撮像時の MRI 画像から脳領域間の経時相関 (機能的結合) を検証できるため、シナプス機能不全の病態評価へ応用が可能である。特に DMN の中でも後部帯状回・楔前部領域の脳賦活は、健常高齢者に比し軽度認知機能障害(MCI)や早期アルツハイマー病(AD)において減少するという。そのため、DMN はエピソード記憶低下に関連した機能障害を反映するものと考えられており (Yan H 2013)、AD 発症のリスクのバイオマーカーとして注目されている。しかしながら、DMN の異常の基盤にある生体内病理過程に関しては十分明らかになっていない。

近年のアルツハイマー病(AD)の生体内病理過程に関する研究においては、記憶力障害などの認知症症状が出現する約 20 年も早期の段階で、アミロイドタンパク (amyloid- $\beta$  protein:A) が脳内に蓄積し、次第にシナプス機能不全やタウタンパクの異常蓄積に伴う神経原線維変化が起きるといふ。ポジトロン断層法 (PET) を用いた新たな分子イメージングで、脳内に凝集した A $\beta$  やタウタンパクに対し特異的に結合するリガンドを使った撮像法が開発され注目を集めている。しかしながら、認知症のアミロイドやタウ蛋白の蓄積の程度と fMRI を利用した DMN 異常との関連は未だ明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

我々は、AD や MCI における rsfMRI 撮像時の DMN の異常の基盤にある病理過程についてアミロイドイメージングを用いて明らかにすることを本研究の目的とした。まず、一定数の健常高齢者、認知症群に対して DMN の異常を検証し、各ステージにおける病態の相違を脳領域間の機能的結合レベルで検証すること、次に、rsfMRI を用いて健常高齢者群、認知症・軽度認知障害群、うつ状態群に対して DMN の脳機能を測定しシナプス機能不全の病態と臨床症状との関連を明らかにすること、最後に、rsfMRI によ

る DMN の異常と<sup>[18F]</sup>Flobetapir によるアミロイドの蓄積、及び DMN の異常と PET [<sup>11</sup>C] PBB3 PET 検査によるタウ病変の蓄積の関連評価を行い、DMN が反映する病理過程を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

倫理委員会による承認の得られたプロトコルに基づき、健常対照群、アルツハイマー型認知症群、非認知症群 (うつ病に伴う仮性認知症群) を対象にアミロイド PET 及び rsfMRI を行い DMN との関連について検証を行った。

### 4. 研究成果

平成 27 年度は、健常高齢者と認知症群を対象として 1) rsfMRI の撮像、2) 撮像された rsfMRI データの DMN 解析、3) アミロイドイメージングの撮像と解析を行い、DMN の異常と脳内アミロイド蓄積を有無の関連を検証する方法を確立した。

平成 28 年度は、確立された機能的イメージングの解析方法に基づき認知症症例や高齢者うつ病で認知症との鑑別が必要な症例、健常人の機能的 MRI やポジトロン CT の撮像をメインに行った。認知症のデフォルトモードネットワークの評価にあたっては、機能的 MRI を用いて健常対照群においてデフォルトモードネットワークに関連する内側前頭皮質、両側下頭頂皮質、後部帯状回の 4 領域間の機能的結合を確認することができた。(図 1)

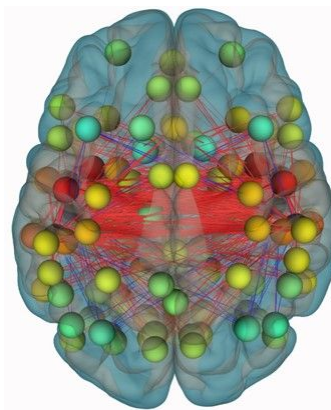


図 1 : 安静時機能的 MRI (健常対照群)

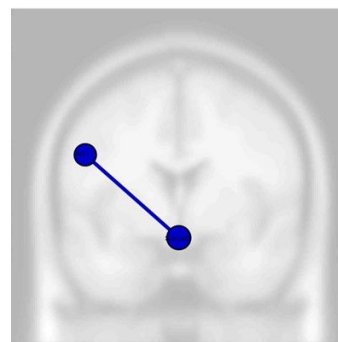
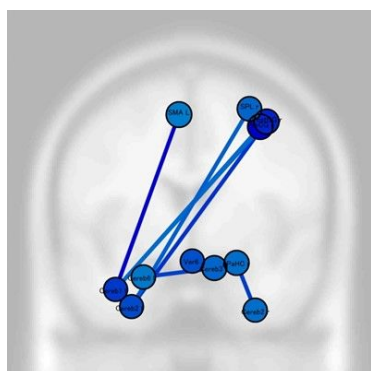


図 2 : 健常対照群 > うつ病の安静時 fMRI (冠状断)

さらに、平成 28 年度後半から平成 29 年度にかけてうつ病症例の撮像を行い、認知症とうつ病の DMN の違いを検証した。我々の解析結果から、高齢者うつ病では、前部帯状回膝部と左頭頂皮質間の機能的結合が障害されるのに対し(図 2)、アルツハイマー型認知症では、デフォルトモードネットワークの中でも空間認知に重要な役割をするといわれている右下頭頂皮質と左小脳間の機能的ネットワークの障害があることが示唆された(図 3)。



右

図 3 : 健常対象群 > AD 群の安静時 fMRI (冠状断)

また、ポジトロン CT の結果から、軽度認知機能障害、アルツハイマー型認知症においてアミロイドおよびタウタンパクの集積が徐々に進行する傾向を確認することができた。

#### 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)

1. Tateno A, Sakayori T, Kim W, Koeda M, Kumita S, Suzuki H, and Okubo Y (2017) : Effect of apolipoprotein E phenotype on the association of plasma amyloid and amyloid positron emission tomography imaging in Japan, *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*  
doi: 10.1016/j.dadm.2017.08.002
2. Koeda M, Watanabe A, et.al (2015) : Interaction effect between handedness and CNTNAP2 polymorphism (rs7794745 genotype) on voice-specific frontotemporal activity in healthy individuals: an fMRI study, *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9 (87) 1-13, 2015

[学会発表](計 18 件)

1. Koeda M, Watanabe A, Ikeda Y, Karibe H, Tateno A, Matsuura M, Suzuki H, and

Okubo Y (2017): Interaction effect of voice-specific function and BDNF Val66Met: An fMRI study, The 23<sup>rd</sup> Organization for Human Brain Mapping 2017 Annual Meeting, Vancouver, Canada (国際学会)

2. Koeda M, Tomizawa D, Hama T, Kato Y, Karibe H, Tateno A, and Okubo Y (2017): Cerebral response to non-verbal painful vocalization: A preliminary fMRI study, 24<sup>th</sup> World Congress on Psychosomatic Medicine, Beijing, China 2017 (国際学会: シンポジウム: 招待講演)
3. Koeda M, Takahashi H, Asai K, and Okubo Y (2017): Frontotemporal functional connectivity in recognition of vocal attractiveness and hallucinatory behavior: An fMRI study, The 4<sup>th</sup> bi-annual Meeting for International Consortium on Hallucination Research, 2017, Lille, France (国際学会)
4. Koeda M, Takahashi H, Asai K, and Okubo Y (2018): Frontotemporal functional connectivity in recognition of vocal attractiveness in schizophrenia: An fMRI study, British Neuropsychiatry Association, 2018 Annual Meeting, London, UK (国際学会)
5. Koeda M, Takahashi Y, Kidoguchi M, Kawara T, Karibe H, and Okubo Y (2016): The influence of language and default mode functional connectivity on handedness and family history The 22<sup>nd</sup> Organization for Human Brain Mapping 2016 Annual Meeting, Geneva, Switzerland (国際学会)
6. Koeda M, Hase T, Hama T, Ikeda Y, Yahata N, Tateno A, Takahashi H, Matsuura M, Suzuki H, and Okubo Y (2016): Effect of placebo and lorazepam on functional connectivity in fearful vocal processing: an fMRI study, The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) World Congress, 2016, Seoul, Korea (国際学会)
7. Koeda M, Kidoguchi M, Takahashi Y, Hama T, Kawara T, and Okubo Y (2016): Comparison of frontal function during verbal fluency task by near-infrared spectroscopy and functional MRI, 2<sup>nd</sup> International Conference on Brain

- Disorders & Therapeutics, 2016, Chicago (国際学会)
8. Koeda M, Kidoguchi M, Takahashi Y, Hama T, Kawara T, and Okubo Y (2016): Default mode network and Language-related resting state functional connectivity on handedness and family history, 2nd International Conference on Brain Disorders & Therapeutics, 2016, Chicago (国際学会、招待講演)
  9. Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, Matsumoto M, Ikeda Y, Kim W, Tateno A, Banyar TN, Karibe H, Shimada T, Suzuki H, Matsuura M, Okubo Y (2017), Effect of CNTNAP2 Polymorphisms on Cerebral Response to Human Voice Perception and Handedness: An fMRI Study, The British NeuroPsychiatry Association, 30<sup>th</sup> Annual Meeting, London, UK (国際学会)
  10. Koeda M, Fleming D, Okubo Y, and Belin P (2015): Cerebral Responses to Non-verbal Affective Vocalizations and Cross-cultural Differences by Asian and Caucasian Listeners: An fMRI Study, The Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) 2015 Congress, Brisbane, Australia (国際学会、招待講演)
  11. Koeda M, Takahashi H, Matsuura M, Asai K, and Okubo Y (2015) : Cerebral responses to vocal attractiveness and auditory hallucinations in schizophrenia, World Psychiatric Association (WPA) 2015 Bucharest International Congress, Bucharest, Romania (国際学会、招待講演)
  12. Koeda M, Belin P, Hama T, Masuda T, Matsuura M, and Okubo Y (2015) : Cross-cultural differences in the processing of fearful and painful vocalizations by Japanese and Canadian listeners, The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine, Glasgow, UK (国際学会、ベストポスター賞)
  13. Koeda M, Ikeda Y, Tateno A, Suzuki H, and Okubo Y (2016) : Mazindol effect on cerebral response to nonverbal affective vocalization in healthy individuals: An fMRI study, British Neuropsychiatry Association, the 29th Annual General Meeting, London, UK (国際学会、ベストポスター賞)
  14. 肥田道彦、濱 智子、池田裕美子、館野周、鈴木秀典、大久保善朗 (2017): The influence of bupropion on cerebral response to emotional processing: A preliminarily fMRI study, 第39回日本生物学的精神医学会、第47回日本精神神経薬理学会合同年会、札幌
  15. 肥田道彦、長谷武志、濱 智子、池田遊裕美子、館野周、鈴木秀典、大久保善朗 (2017): ロラゼパム投与時の不安軽減度と恐怖感情認知脳内ネットワークの関連: 機能的MRI研究、第27回日本臨床精神神経薬理学会、松江
  16. 肥田道彦、館野周、大久保善朗 (2016): 軽度認知機能障害患者の顔認知時の脳機能に関する予備的検討、第31回日本老年精神医学会、金沢
  17. 肥田道彦、長谷武志、濱 智子、池田裕美子、八幡憲明、館野周、高橋英彦、松浦雅人、鈴木秀典、大久保善朗 (2016) プラセボ・ロラゼパム投与時の恐怖感情認知ネットワークと不安軽減度の関連: 機能的MRI研究、第38回日本生物学的精神医学会、福岡
  18. 濱 智子、肥田道彦、館野周、川良徳弘、大久保善朗 (2017): アルツハイマー病と高齢者うつ病患者における seed-based 解析を用いた安静時脳内ネットワークの比較に関する予備的検討、第19回日本ヒト脳機能マッピング学会、京都
- 〔図書〕(計1件)  
上田 諭、肥田道彦 (分担執筆)  
認知症はこうみる、医学書院 198-206, 230-237 (2017)
- 〔産業財産権〕  
出願状況 (計0件)  
取得状況 (計0件)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
肥田 道彦 (KOEDA, Michihiko)  
日本医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 60434130
  - (2) 研究分担者  
大久保 善朗 (OKUBO, Yoshiro)  
日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 20213663
  - (3) 研究分担者  
館野周 (TATENO, Amane)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 50297917