

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07427

研究課題名（和文）認知症における発症防御因子；認知予備能の意義とその神経基盤

研究課題名（英文）Neural substrate of cognitive reserve; protective factors for dementia

研究代表者

吉澤 浩志（Yoshizawa, Hiroshi）

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70318070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：軽度認知障害および初期Alzheimer病患者において、神経機能画像と神経心理検査の推移を比較検討し、併せて教育・職能・余暇活動など認知症進行防御因子と考えられる認知予備能の影響につき検討した。2022年までに161症例を登録し、2023年度は3年経過した77名の追跡評価を行った。ヒトの認知機能は、記憶、注意、言語、遂行機能などに分類されるが、それぞれの認知機能は脳内の別の領域の萎縮や、脳血流低下、異なる皮質間の結合の障害の違いに関与した。この結果は正常のヒト認知機能の脳内局在の違いを反映していると考えられた。また、教育・職能・余暇活動などの認知予備能は前頭葉機能に依存していることも示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症に対する新規薬物療法の開発は停滞し、非薬物療法としての「認知予備能の活性化」は、現時点での限られた治療オプションとしてきわめて重要となっている。本研究では初期認知症患者を対象に、神経機能画像と網羅的な神経心理検査を継続的に収集し、縦断的な時系列解析および認知神経心理学的モデル解析を通じて、認知機能の脳内局在と認知予備能の意義と神経基盤の可能性を示した。薬物療法の開発に当面の限界が見えている現在の認知症対策において、非薬物療法の必要性和意義を提案できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The correlation analysis between cognitive function and neuroimaging in the patients with mild cognitive impairment or early stage of Alzheimer's disease (AD) revealed that the difference of neuropsychological profile in early stage AD reflects the difference of atrophy of neuroanatomical structure and regional hypo-perfusion. This suggests that each cognitive domain such as memory, attention, language, and executive function has discrete cerebral region. In addition, we have proved that the cognitive reserve such as education, occupational attainment, and leisure activities was associated with frontal lobe function, suggestive the non-medical therapy in the situation of lack of efficient drug for dementia.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：認知予備能 認知症 神経心理検査 神経機能画像

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)をはじめとした認知症に対する薬物療法は、1999年の塩酸ドネペジル、2005年のガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの上市以来新たな治療法の認可が得られておらず、認知症対策において薬物療法の開発に当面の限界が見えていると考えられた。認知症の新規薬剤は、その多くが臨床試験の段階で有効性を示せず、今後の開発戦略の変更を余儀なくされている。すなわち主たる治療対象を、健忘型軽度認知障害(prodromal AD)ないし前臨床期アルツハイマー病(preclinical AD)に大きくシフトしている。このような状況の中、認知症に対する非薬物療法が、医学的にも、社会的にも大変重要な地位を占めるに至った。

非薬物療法には、認知リハビリテーション、心理療法、作業療法、運動療法などの介入的療法と、危険因子の排除と防御因子の増強という間接的療法がある。その中で認知予備能(Cognitive Reserve; CR)が注目されており、多くの臨床病理研究から、剖検時にADの病理を有していても、生前に全く認知機能低下を呈さない人が一定の比率で存在することが知られていた。おそらく生前にはCRが高いために症状を呈さなかったのだと考えられている(Stern Y, *Neuropsychologia*, 47(10) pp.2015-28, 2009)。糖尿病、高血圧などの生活習慣病はADの発症促進因子であるのに対して、CRはADの発症防御因子となる。非薬物療法としての「認知予備能の活性化」は、限られた治療オプションとしてきわめて重要となっている。薬物療法の開発に当面の限界が見えている現在の認知症対策において、非薬物療法としてインパクトのある提案をすることが必要と考えられた。

2. 研究の目的

CRの神経基盤はまだ明らかではないが、我々はこれまでに正常者のFDG-PETを用いて、CRには前頭葉の機能変化が重要であることを示してきた。本研究ではこれらの成果を発展させ、初期認知症患者を対象に、MRI脳容積計測、虚血容積測定、拡散テンソル解析、安静時機能的MRI、脳糖代謝画像などの各種神経画像と網羅的な神経心理検査を継続的に収集し、縦断的な時系列解析および認知神経心理学的モデル解析を通じて、各認知機能の脳内局在の確認と、CRの意義と神経基盤を解明することを目標とした。

3. 研究の方法

本研究は、これまで内外で蓄積された正常者に関するCRの検討を踏まえ、対象を初期認知症に設定し、すでに認知機能低下が生じ始めた脳におけるCRの神経基盤を解明することを目的とする。認知症における発症防御因子としてのCRの解明とその発展は、現在国家的課題となっている認知症予防において中心的役割を果たすと考えられる。しかしその生物学的基盤に関する研究は少なく、特に日本人に関する研究は皆無である。本研究課題では、CRに関して、神経症候学、神経心理学、画像診断学(MRIおよびPET)という多面的な検討を行うのみならず、年次にわたる症状進行と認知機能変化、神経画像変化という縦断的解析を加えることによって、重層的な考察を行うことができると考える。

当初50名の軽度認知障害、早期AD患者(CDRが1以下)を被験者として募り、CR各指標データ、臨床データ、神経心理データ、神経画像データの収集を行うこととした。その後コロナ禍もあり、一時被験者募集が停止したこともあるが、2022年度までに合計161名という、当初の予定を大幅に上回る対象患者の登録を終了した。認知予備能の指標として、教育歴・余暇活動・職業・運動・病前のIQの5項目を挙げ、その各項目に関して情報収集を行った。教育歴は教育年数にて、余暇活動および職業の難易度は松井らによるJapanese Cognitive Reserve Questionnaire(日本版認知予備力尺度)(*J Int Neuropsych Soc*, 26, Supplement s2, 61, 2020)を用いた。病前のIQはJapanese Adult Reading Test(JART)により推定した。

後天的な能力である「流動性知能」は、認知症や老化にて障害されうる知能である。すべての

認知ドメインを網羅する神経心理検査を用いる。我々は、流動性知能は言語因子、記憶因子、注意/処理速度因子、遂行機能因子の5つの因子に分けられ、認知症の重症度により障害される機能は異なることを示している（吉澤他、神経心理学、2014）。

認知予備能の脳内基盤を推定するための神経画像は、局所的萎縮部位の推定を行うMRI脳容積計測、白質線維の定量測定のためのMRI拡散テンソル像、脳虚血性変化の定量化のためのMRI-FLAIR高信号域容積計測、脳内組織の機能的結合計測のための安静時機能的MRI(rsfMRI)、脳機能（認知機能）を反映しうる指標としてのSPECT画像である。核磁気共鳴画像（MRI）脳容積計測によって得られる神経細胞脱落、拡散テンソル像によって得られる白質線維密度低下、SPECT画像によって得られる脳血流低下はそれぞれ、認知症の異なった段階であり、それぞれ別個の障害プロセスをとると考えられる。認知機能の経時的変化と合わせて推移の違いを解析することにより、認知症の構造的、機能的障害の進行メカニズムを解明する。また、認知症発症の血管性危険因子として脳虚血性変化が最近注目されている。形態画像・機能画像とCRの観点から、初期認知症患者の認知機能に対する血管性危険因子の関与（促進効果）について解明を目指す。

神経画像計測の経時変化における、CRによる修飾の受け方、つまり認知機能と神経画像とのcouplingにおけるCRによる修飾の受け方（保護効果）を解明する。

4. 研究成果

2022年までにすでに161症例（年齢 75.8 ± 8.3 歳、MMSE 24.5 ± 3.2 ）の登録時横断解析は終了し、2023年度までに3年後の追跡評価を行った。追跡評価の対象は77名であった、神経心理検査と画像との相関解析では、memoryは左海馬・左前頭葉背外側・右島・楔前部の血流低下、両側海馬・両側島・楔前部の萎縮と相関があり、connectivity解析では、左前頭葉と左側頭葉、海馬と扁桃体、島と海馬傍回間のconnectivityに関与していた。languageは両側前頭葉背外側（左優位）の血流低下、左眼窩回・両側弁蓋部・左側頭葉の萎縮と相関がみられ、左前頭葉言語野と側頭葉、上頭頂小葉と島間のconnectivityに関与していた。attentionは右島・右視床の血流低下、両側眼窩回・両側海馬・島の萎縮と相関がみられ、背側注意領域と上側頭葉・島間のconnectivityに関与していた。executive functionは左眼窩回・両側弁蓋部・楔前部の萎縮とわずかな相関が得られたものの、脳血流やconnectivity解析での有意な相関は得られなかった。初期ADにおいて障害される神経心理学的所見により、関与する脳障害部位は異なり、modalityによっても検出領域は異なること、異なった認知機能profileにより、脳内の異なった病態を反映していることが推測された。また、教育・職能・余暇活動などの認知予備能は脳血流SPECTおよび拡散テンソル画像におけるFA値との相関解析から前頭葉機能に依存していることが示された。

以上は横断解析による結果であるが、今後3年後の追跡評価が順次終了しだい、縦断研究による前方視的検討を行い、認知予備能の意義と脳内基盤に関して解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 吉澤浩志	4. 巻 33
2. 論文標題 認知予備能の脳内基盤 神経画像研究から	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1018-1028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Seki, M., Yoshizawa, H., Hosoya, M., Kitagawa, K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Neuropsychological Profile of Early Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000522438	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 -
1. 著者名 吉澤浩志	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 一過性全健忘	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 956-958
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 吉澤浩志, 北川一夫	4. 巻 35(2)
2. 論文標題 アルツハイマー病の神経心理症状に対する脳小血管病の影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 186-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉澤浩志	4. 巻 59
2. 論文標題 神経心理検査による認知症の早期診断と鑑別診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 195-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉澤 浩志	4. 巻 52
2. 論文標題 脳血流SPECT読影の基礎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床核医学	6. 最初と最後の頁 18-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misa Seki, Hiroshi Yoshizawa, Megumi Kubota, Sono Toi, and Kazuo Kitagawa	4. 巻 4
2. 論文標題 Swallowing Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tokyo Women's Medical University Journal	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24488/twmuj.2019102	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 -

1. 著者名 吉澤 浩志	4. 巻 34
2. 論文標題 認知症と認知予備能	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経心理学	6. 最初と最後の頁 142 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20584/neuropsychology.17029	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉澤浩志	4. 巻 38
2. 論文標題 認知予備能の神経基盤	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 2-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adachi, U., Toi, S., Hosoya, M., Hoshino, T., Seki, M., Yoshizawa, H., Tsutsumi, Y., Maruyama, K., Kitagawa, K.	4. 巻 96
2. 論文標題 Association of Age-Related Spontaneous Internal Jugular Vein Reflux with Cognitive Impairment and Incident Dementia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 1221-1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-230771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoya, M., Toi, S., Seki, M., Saito, M., Hoshino, T., Yoshizawa, H., Kitagawa, K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Association between total cerebral small vessel disease score and cognitive function in patients with vascular risk factors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 1326-1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-023-01244-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 吉澤浩志、松井三枝、伊藤梓、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病の記憶機能における 教育歴の影響
3. 学会等名 第12回日本脳血管・認知症学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志、松井三枝、伊藤梓、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病における認知予備能の検討
3. 学会等名 第46回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志、柏木英人、関美沙、金子恒一郎、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病における神経心理症状に関連する白質線維束密度と脳血流変化
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 脳小血管病の認知機能評価
3. 学会等名 第41回日本認知症学会/第37回日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 認知予備能の脳内基盤
3. 学会等名 第41回日本認知症学会/第37回日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志、伊藤梓、柏木英人、関 美沙、北川一夫
2. 発表標題 アルツハイマー病における 重症度に応じた神経心理検査の妥当性
3. 学会等名 第46回日本高次脳機能障害学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 アルツハイマー病の顕在発症前診断 その到達点と課題
3. 学会等名 第46回日本高次脳機能障害学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉澤浩志、関 美沙、北川一夫
2. 発表標題 軽度認知障害における 脳局所体積および白質線維束の推移
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤浩志、関 美沙、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病の神経心理症状と 局所脳萎縮・白質拡散異方向性の推移
3. 学会等名 第11回日本脳血管・認知症学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病における安静時機能的MRIによる領域間機能結合解析
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関 美沙、吉澤浩志、北川一夫
2. 発表標題 左視床梗塞に伴う脳血流低下と言語障害
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、北川一夫
2. 発表標題 健忘型軽度認知障害における神経心理症状と脳局所体積の推移
3. 学会等名 日本脳循環代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Yoshizawa, M. Seki, and K. Kitagawa
2. 発表標題 Neuropsychological Profile of Cerebral Small Vessel Disease
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Yoshizawa, Misa Seki, Koichirou Abe, Kazuo Kitagawa
2. 発表標題 The Neural Substrate of Neuropsychological profile; A Study of Early Stage AD Using MRI and SPECT
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Yoshizawa, Misa Seki, Koichirou Abe, Kazuo Kitagawa
2. 発表標題 The Neural Substrate of Neuropsychological Profile A Study of Early Stage AD Using MRI and SPECT
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病の認知機能への 海馬萎縮と虚血性変化の影響
3. 学会等名 第10回 日本脳血管・認知症学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病の 神経心理症状と画像所見の推移
3. 学会等名 日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、阿部光一郎、北川一夫
2. 発表標題 初期アルツハイマー病における記憶、注意、遂行機能の脳内局在；脳血流SPECTを用いた検討
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤 浩志
2. 発表標題 Debate Session 認知症は予防「できる」の立場から
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、北川一夫
2. 発表標題 アルツハイマー病における 脳小血管病の神経心理症状への影響
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤浩志、関美沙、阿部光一郎、北川一夫
2. 発表標題 初期Alzheimer病の 神経心理症状と脳血流像の推移
3. 学会等名 第62回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Yoshizawa
2. 発表標題 The Neural Substrate of Memory; A Study of Early Stage Alzheimer's Disease Using Structural MRI and Cerebral Perfusion SPECT
3. 学会等名 International Neuropsychological Society 47th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 初期Alzheimer病における記銘力と海馬体積subfield解析
3. 学会等名 第42回日本高次脳機能障害学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 初期Alzheimer病における海馬容積と脳血流低下
3. 学会等名 第58回日本核医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤浩志
2. 発表標題 海馬萎縮と虚血性変化が認知機能に与える影響；初期Alzheimer病における検討
3. 学会等名 第61回脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤浩志, 柏木英人, 関美沙, 金子恒一郎, 北川一夫
2. 発表標題 Analysis of multi-modal imaging of early stage Alzheimer's disease
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉澤 浩志
2. 発表標題 認知症診療の実践セミナー; アルツハイマー病の早期診断と診療連携
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔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
研究 分担 者	北川 一夫 (Kitagawa Kazuo) (70301257)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	

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
---------	---------