

平成 21 年 6 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591382
 研究課題名（和文） プレパルスインヒビションを利用した健忘型軽度認知障害の
 診断法の開発
 研究課題名（英文） Development of a diagnostic method for amnesic mild cognitive
 impairment using prepulse inhibition
 研究代表者
 植木 昭紀（UEKI AKINORI）
 兵庫医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：30203425

研究成果の概要：アルツハイマー型認知症における神経病理学的変化がプレパルスインヒビションを制御する神経回路に影響すると考えられ、プレパルスインヒビションの測定がアルツハイマー型認知症の前駆段階と考えられる健忘型軽度認知障害、軽度アルツハイマー型認知症、正常加齢を判別するための簡便な非侵襲的検査として応用できる可能性がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症、脳神経疾患、脳・神経、老化

1. 研究開始当初の背景

突然に起こる強い聴覚刺激（驚愕刺激）はヒトおよび多くの種の動物において驚愕反応を引き起こすが、その刺激の 50 から 200 ミリ秒前に弱い聴覚刺激（先行刺激）を付加すると驚愕反応の強度が抑制され小さくなる現象をプレパルスインヒビションと言い、脊椎動物に普遍的にみられる。知覚の情報処理、注意の転導性、思考や認知に関係する内嗅皮質、辺縁系、線条体、淡蒼球、橋からなる神経回路の機能を反映しており、実験動物での成果をヒトに応用することができる。

統合失調症などの機能的な精神障害やハンチントン病などの神経変性疾患においてプレパルスインヒビションの減弱がみられる。

アルツハイマー型認知症では内嗅皮質から神経病理学的変化が始まるが、内嗅皮質には大脳皮質だけでなく扁桃体、側坐核など皮質下構造との繊維連絡が集中し、そこから辺縁系への情報が伝達されており、内嗅皮質が情報処理や認知の機能において重要な役割を担っている。

私たちは内嗅皮質を両側性に破壊した実験動物においてプレパルスインヒビションを制御する線条体の一部である側坐核のドーパミン機能が障害されプレパルスインヒビションが減弱することを確認した。

アルツハイマー型認知症の最早期から内嗅皮質に神経病理学的変化がみられることからアルツハイマー型認知症の最早期また

は前駆段階と言える健忘型軽度認知障害ではPPIに異常をきたすことが予想できる。

2. 研究の目的

アルツハイマー型認知症の最早期または前駆段階と言える健忘型軽度認知障害の診断は非常に重要であり、アルツハイマー型認知症に対し塩酸ドネペジルをより早期に投与することによってより高い治療効果を得ることができるだけでなく、健忘型軽度認知障害において塩酸ドネペジルによる治療を開始することにより健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への転換を遅延させることにもつながり医療、福祉財政的に大きな貢献になる。

健忘型軽度認知障害の診断のための簡便な非侵襲的検査の1つとしてのプレパルスインヒビションの応用について検討した。

本研究は実験動物を対象としてプレパルスインヒビションを測定する心理学、行動科学的な技法とその研究成果をヒトの健忘型軽度認知障害や軽度アルツハイマー型認知症の診断に生かそうとする独創的試みである。

3. 研究の方法

健忘型軽度認知障害患者は Petersen ら (Neurology, 2002; Arch Neurology, 2001) の診断基準により診断した。軽度アルツハイマー型認知症患者は NINCDS-ADRDA の probable Alzheimer's disease の基準をみたし Functional Assessment Stage 4、ミニメンタルステート得点が 18 から 23、精神症状・行動異常がない薬物療法を開始する前の外来患者、健常対照者は精神神経疾患の罹患、家族歴のないミニメンタルステート得点が 24 以上の初老期または老年期の健常者とした。健忘型軽度認知障害患者、薬物療法を開始する前の軽度アルツハイマー型認知症患者、健常対照者の 3 群について性別、年齢、教育年数を統制し、40 デシベル以上の著明な聴力損失のないことを確認した上でプレパルスインヒビションの測定と認知機能の評価としてミニメンタルステート得点、ウェクスラー成人知能検査改訂版全検査知能指数、ウェクスラー記憶検査言語性記憶指標、視覚性記憶指標、論理的記憶Ⅱ得点、注意/集中力指標を測定した。

115 デシベル、50 分の秒の白色雑音の驚愕刺激と 85 デシベル、30 分の秒の白色雑音の先行刺激の間隔を 50 分の秒とし驚愕刺激により惹起された被験者の体動の最大振幅を肩に装着した振動センサーにより測定し驚愕反応の強度とした。驚愕刺激のみを与える 4 回の慣れ試行ののち、プレパルスインヒビション

を測定する試行を 10 回行った。そのうち 5 回で先行刺激を付加した。100 - (驚愕刺激に先行刺激を付加した時の驚愕反応の 5 回の平均強度 ÷ 驚愕刺激のみの驚愕反応の 5 回の平均強度) × 100 をプレパルスインヒビションの指標とした。この指標は数値が大きいほどプレパルスインヒビションが強く小さいほどプレパルスインヒビションが弱いことを表している。

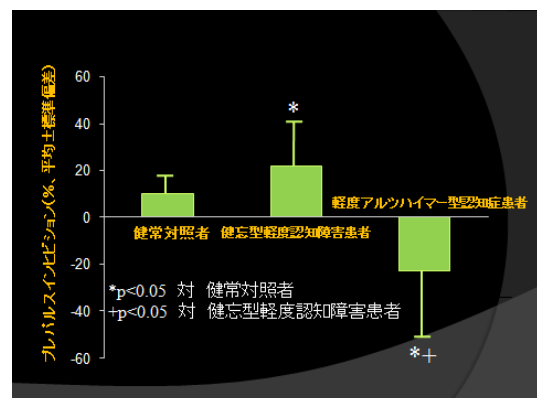
なお本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認を受け、軽度アルツハイマー型認知症の場合は代諾者を含めてすべての被験者に研究の趣旨を説明し書面での同意を得て行った。

4. 研究成果

健忘型軽度認知障害患者 (20 人)、軽度アルツハイマー型認知症患者 (20 人)、健常対照者 (30 人) においてミニメンタルステート得点はそれぞれ 25.0 ± 1.2 、 19.6 ± 2.7 、 28.6 ± 1.1 と 3 群間に有意差を認めた。ウェクスラー記憶検査の言語性記憶指標においては 69.6 ± 7.7 、 63.3 ± 7.2 、 107.0 ± 7.9 と 3 群間に有意差を認めた。視覚性記憶指標においては 67.3 ± 10.7 、 62.2 ± 10.3 、 103.1 ± 10.1 と 3 群間に有意差を認めた。論理的記憶Ⅱ得点においては 1.5 ± 1.9 、 0.2 ± 0.9 、 12.5 ± 2.4 と 3 群間に有意差を認めた。注意/集中力指標においては 95.4 ± 8.8 、 90.9 ± 16.0 、 97.8 ± 10.1 と 3 群間に有意差はみられなかった。

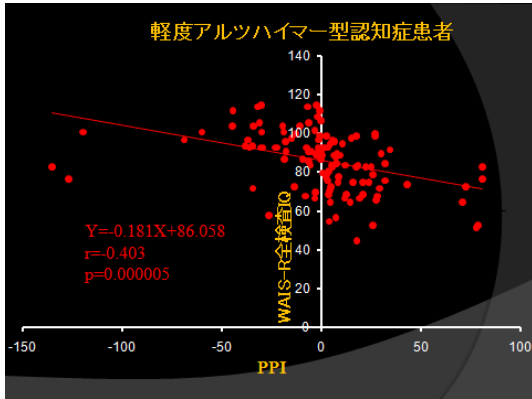
驚愕刺激のみを 5 回与えた時の驚愕反応平均強度に関して健忘型軽度認知障害患者 (0.36 ± 0.36 ボルト)、軽度アルツハイマー型認知症患者 (0.28 ± 0.40 ボルト)、健常対照者 (0.47 ± 1.20 ボルト) の間に有意差はみられなかった。

健常対照者に比べ健忘型軽度認知障害患者でプレパルスインヒビションは増強、軽度アルツハイマー型認知症患者で減弱した (下図参照)。

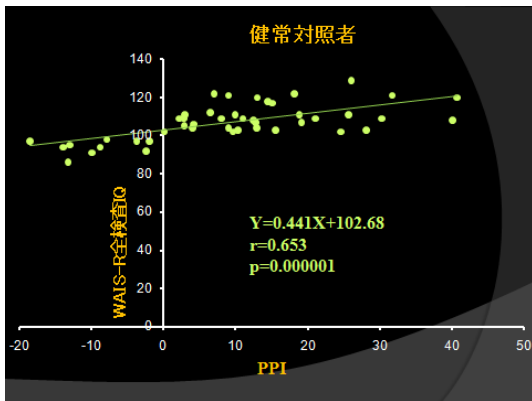


軽度アルツハイマー型認知症患者 (120 人)

ではプレパルスインヒビションの指標 (PPI) とウェクスラー成人知能検査改訂版全検査知能指数 (WAIS-R 全検査 IQ) の間に逆相関がみられ認知機能が良いほどプレパルスインヒビションが减弱し、先行刺激があっても驚愕反応が抑制されにくい、または驚愕反応が大きくなった (下図参照)。

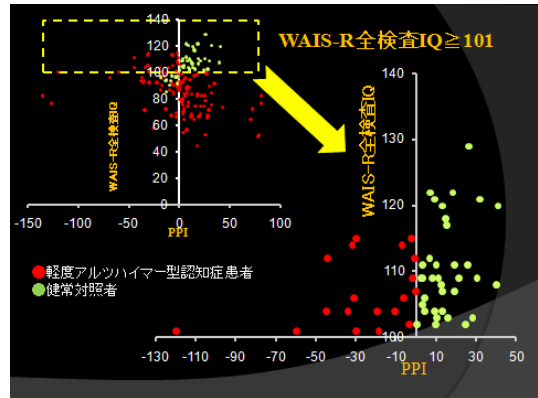


逆に健常対照者 (45 人) ではプレパルスインヒビションの指標 (PPI) とウェクスラー成人知能検査改訂版全検査知能指数 (WAIS-R 全検査 IQ) の間に順相関がみられ、認知機能が良いほどプレパルスインヒビションが増強し、先行刺激によって驚愕反応が抑制されやすくなった (下図参照)。

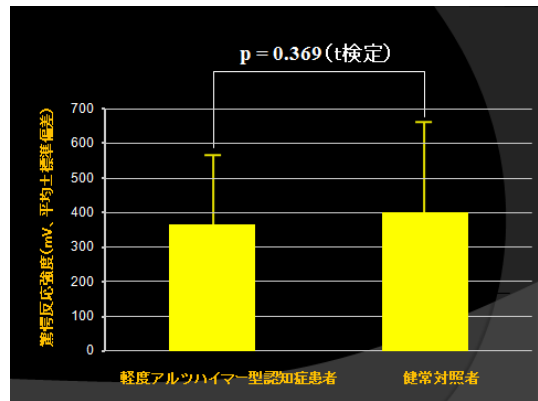


さらにプレパルスインヒビションの指標 (PPI) とウェクスラー成人知能検査改訂版全検査知能指数 (WAIS-R 全検査 IQ) の間に逆相関を示す軽度アルツハイマー型認知症患者と順相関を示す健常対照者それぞれの数値を重ね合わせると両群を区別できる部分が存在した。軽度アルツハイマー型認知症患者の中でウェクスラー成人知能検査改訂版全検査知能指数が 101 以上の非常に軽度で、ミニメンタルステート得点では 22、23 にあたる患者ではプレパルスインヒビションが 0 より小さい値を示しプレパルスインヒビションがみられず健常対照者との判別が可能

であった (下図参照)。

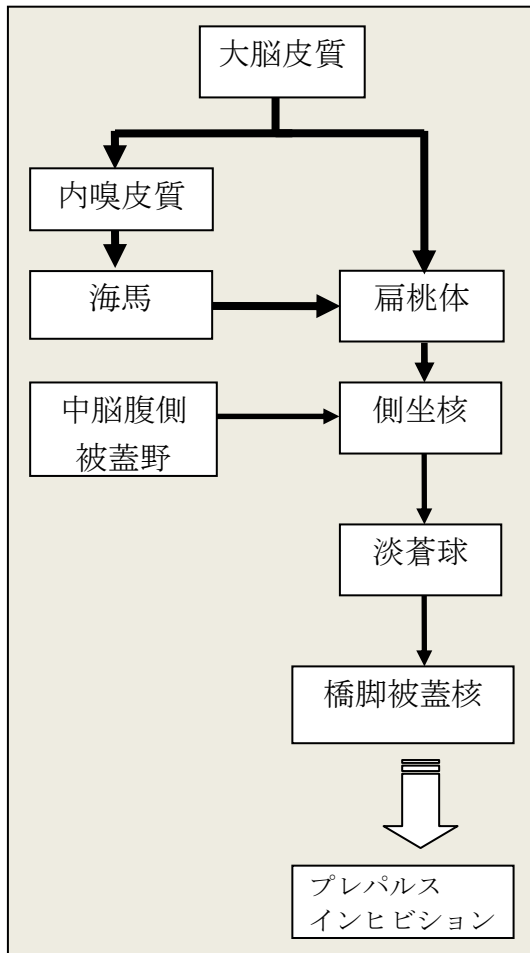


驚愕刺激のみを 5 回与えた時の驚愕反応平均強度においては軽度アルツハイマー型認知症患者、健常対照者の間に有意差はなかった (下図参照)。



驚愕反応自体は蝸牛神経から尾側橋網様核を経て運動神経に至る単純な反射である。しかしこの反射回路は橋脚被蓋核を経由するプレパルスの処理回路により制御されている。さらにこのプレパルス処理回路へは側坐核から GABA 作動性抑制性ニューロンが投射している。側坐核には扁桃体、海馬、大脳皮質からのグルタミン酸作動性興奮性ニューロンと中脳腹側被蓋野からのドーパミン作動性抑制性ニューロンが投射している。健忘型軽度認知障害患者での病変は主に内嗅皮質、海馬にみられることから、大脳皮質、扁桃体からの興奮性ニューロンにより側坐核からの GABA 作動性抑制性ニューロン活動が亢進しプレパルスインヒビションが増強すると考えられる。しかし軽度アルツハイマー型認知症患者では内嗅皮質や海馬だけに病変が留まることなく大脳皮質や扁桃体にまで拡大しているため側坐核へのグルタミン酸作動性興奮性ニューロンの投射は减弱する。それによって側坐核からの GABA 作動性抑制性ニューロン活動が减弱しプレパルス

インヒビションは抑制されると考えられる
(下図参照)。



健忘型軽度認知障害や軽度アルツハイマー型認知症にみられる神経病理学的変化がプレパルスインヒビションを制御する神経回路に影響すると考えられ、プレパルスインヒビションが健常対照者、軽度アルツハイマー型認知症患者、健忘型軽度認知障害患者を鑑別するための簡便な生物学的指標となる可能性があることを示唆した。

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 1件)

- ① Wada H, Yumoto S, Iso H, Hypothyroid rats exhibit greater reaction to auditory startle stimulus and decrease prepulse inhibition, Persistent organic pollutants (POPs) research in Asia, 314-315, 2008, 査読有

[学会発表] (計 7件)

- ① 植木昭紀、佐藤典子、磯 博行、守田嘉男、軽度アルツハイマー病におけるプレパルスインヒビションと認知機能の関連、第13回日本神経精神医学会、2008年11月27-28日、金沢
- ② 湯本祥子、和田博美、磯 博行、甲状腺ホルモン阻害ラットにおける注意障害の研究—プレパルス・インヒビション法による検討2—、日本心理学会第72回大会、2008年9月19-21日、札幌
- ③ 湯本祥子、和田博美、磯 博行、甲状腺ホルモン阻害ラットにおける注意障害の研究—プレパルス・インヒビション法による検討1—、日本動物心理学会第68回大会、2008年9月13-14日、水戸
- ④ Sato N, Ueki A, Ueno H, Shinjo H, Morita Y, Dopamine D3 receptor gene polymorphism influence on BPSD in mild dementia of Alzheimer's type, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual meeting of JSBP, 2008年9月11-13日、富山
- ⑤ 佐藤典子、植木昭紀、植野秀男、眞城英孝、守田嘉男 アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの治療効果と nAChR $\beta 2$ 遺伝子多型との関連、第23回日本老年精神医学会、2008年6月27-28日、神戸
- ⑥ 佐藤典子、植木昭紀、植野秀男、眞城英孝、守田嘉男 軽度アルツハイマー型認知症の行動・心理症状とドパミン D3 受容体遺伝子多型の関連、第12回日本神経精神医学会、2007年11月29-30日、東京
- ⑦ Sato N, Ueki A, Ueno H, Shinjo H, Morita Y, IDE gene polymorphism influence on BPSD in mild dementia of Alzheimer's type, 13th Congress of International Psychogeriatric Association 2007年10月15-16日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 昭紀 (UEKI AKINORI)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30203425

(2) 研究分担者

磯 博行 (ISO HIROYUKI)

兵庫医療大学・共通教育センター・教授

研究者番号：80068585

佐藤 典子 (SATO NORIKO)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：40514823

(3) 連携研究者

なし