様式Ｆ－１９

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 21 日現在

機関番号：32651
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23791354
研究課題名（和文）　アルツハイマー病における社会的認知の障害の神経基盤に関する研究
研究課題名（英文）　Neural background of dysfunction in social cognition among patients with Alzheimer’s disease
研究代表者　品川　俊一郎（SHINAGAWA　SHUNICHIRO）
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号：90459628

研究成果の概要（和文）：
本研究ではこのアルツハイマー病患者を対象として、特徴的な社会的認知の障害や行動兆候と、その神経基盤としての脳体積および脳血流との関連を、認知機能検査や頭部 MRI 画像、脳血流 SPECT 画像を用いて調査した。その結果、患者における過剰な不安症状が右半球の喫前部の体積減少および両側前部帯状回の血流増加と関連していることが明らかとなり、これらの部位の変性がアルツハイマー病における症状形成に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：
In the present study, we aimed to elucidate neural correlates of social cognition and behavioral symptom which is characteristic to patients with Alzheimer’s disease with using neuropsychological assessment tools and morphologic / functional neuroimaging methods. In neuroimaging, appearance of anxiety in Alzheimer’s disease was correlated to atrophy in right precunei and hyperperfusion in bilateral anterior cingulate cortices. These correlations persisted when age at onset and affective score was included as a covariate. These results suggest that appearance of anxiety and dysfunction in social cognition in Alzheimer’s disease might associate with these brain areas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
交付決定額	1,000,000	300,000	1,300,000

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：アルツハイマー病、認知症、社会認知、精神症状、不安、神経基盤

１．研究開始当初の背景

社会脳や心の理論といった社会的認知の障害は脳科学の発展と共に注目を集めるようになったテーマの一つであり、近年になり多くの研究がなされるようになった。社会的認知を構成する要素としては表情認知や心の理論などが知られており、これら認知の障害と前部帯状回、前頭眼窩面、上側頭回、紡錘状回、扁桃体、島皮質などの障害の関連が報告されている。

しかしながらそれらの報告の多くは動物での基礎研究や健常人を対象とした脳賦活研究であり、患者を対象としたものでは脳損傷患者や自閉症スペクトラム障害の患者を対象とした報告が挙げられる。

一方でアルツハイマー病（Alzheimer’s diease：AD）は代表的な認知症性変性疾患であり、病理学的な変化は嗅内皮質に始まり次第に大脳皮質にびまん性に広がる。高齢化社会に伴い AD を中心とした認知症患者の増加は社会問題となっており、その病態解明は急務となっている。

AD 患者においては、記憶障害などのために社会生活上のさまざまな面で支障がでているにもかかわらず、あたかも問題がないかのように振舞ったり、取り繕ったりする一方で、過剰な不安を呈したりするような特徴的な社会的認知の障害が出現する。これらの症状は対人関係に障害をきたし、介護者を悩ませる大きな要因となる。このような兆候は以前より知られていたが、現在までの報告は記述的なものに限られており、この兆候を社会的認知の障害の側面から研究した報告は少なく、またその神経基盤も依然として明らかではない。

２．研究の目的

本研究の目的は AD における社会的認知の障害とそれに伴う行動兆候の神経基盤を明らかにすることである。

社会的認知の障害がどのような患者に出現しやすいのか、他のどの神経心理学的特徴と関連しているのに関しても明らかにする。また形態画像検査（頭部 MRI）と機能画像検査（脳血流 SPECT）を併せて施行し、統計画像解析を行なうことで、社会的認知やそれに伴う行動兆候と関連する体積変化や脳血流変化が存在するのかを明らかにする。動物での基礎研究や健常人で報告されている前部帯状回、上側頭回、紡錘状回、扁桃体、島皮質といった既知の部位の変化があるのかを確認する。

この研究により AD の病態理解が深まることが期待され、病初期における鑑別診断に有用となる可能性がある。さらにこれらの社会的認知の障害や行動兆候は、家族介護者と周囲の人間・医療従事者との意見の相違やトラブルの元となり、家族介護者の負担も大きくなる兆候である。その意味で介護者負担の軽減に寄与する。

３．研究の方法

研究対象は東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科の認知症外来を受診した患者のうち、NINCDS-ADRDA の probable AD の臨床診断基準を満たす患者 26 名である。主治医より口頭および書面で研究目的について説明し、書面による同意を得た上で調査を行った。

対象患者の年齢、性別、教育歴、罹病期間、認知機能（MMSE、FAB）、認知症の重症度（CDR）、精神症状の有無とその重症度と頻度などの背景因子を聴取した上で、社会的認知の障害を定量的に測定した。

さらに頭部 MRI と脳血流 SPECT も重ねて施行し、MRI（T1 強調画像）による灰白質密度解析は、Segmentation（灰白質、白質分離）、Spatial Normalization（解剖学的標準化）、Smoothing（平滑化）処理を行い、ECD-SPECT による脳血流解析は Spatial Normalization、Smoothing 処理を行い、それぞれ処理した画像を用いて SPM8 による multiple regression model の統計解析を行い、社会的認知の障害の評価尺度との相関を検討した。

４．研究成果

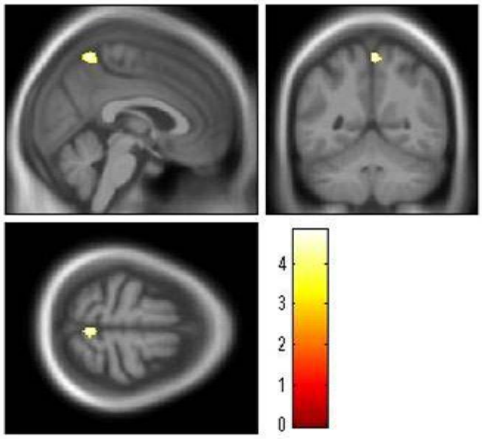
①対象患者の背景データ

	Mean±SD (n=26)
sex	male=6. female=20
age (years)	74.95±7.29
onset (years)	73.7±6.91
education (years)	12.42±2.87
CDR-SOB	4.53±3.19
MMSE	23±5.23
FAB	12.79±3.33

対象患者の社会的認知の障害のなかで、特に過剰な不安症状が患者・介護者負担の大きな症状であったため、不安症状と相関する脳部

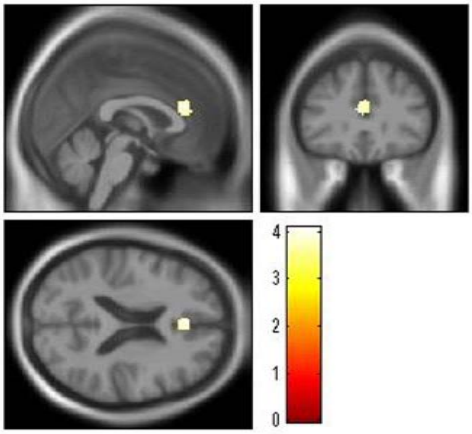
位をまず検出した。

②頭部 MRI の結果



過剰な不安症状と関連した部位は、右半球の喫前部の体積減少であった。

③脳血流 SPECT の結果



過剰な不安症状は、両側前部帯状回の血流増加と関連していた。

前部帯状回は不安や情動、社会的認知を司る神経回路の一部であることが知られており、他の機能的 MRI による研究などでも情動形成に関与していることが報告されており、AD における過剰な不安症状も同一の機序と神経基盤を有することが明らかとなった。一方で喫前部が過剰な不安症状と関連しているとの報告は少なく、一方で同部位はデフォルトモードネットワークと関連しているとの報告が多い。この形態画像上の変化は疾患特異的な特性と病態を反映している可能性がある。

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 9 件）

① Shinagawa S, Yatabe Y, Hashimoto M, Nakayama K, Ikeda M. A comparison of family care infrastructure for demented elderly in inner cities and regional areas in Japan. Rsychogeriatrics 12; 159-164: 2012.

② 品川俊一郎，今村徹，矢田部裕介，橋本衛，中山和彦，池田学．3 地域における認知症家族介護基盤の比較検討 －専門外来を受診する患者の初診時同居者・同伴者に注目して－．精神医学 54; 501-507: 2012.

③ Nagata T, Shinagawa S, Kuerban B, Shibata N, Ohnuma T, Arai H, Nakayama K, Yamada H. Age-Related Association between Apolipoprotein E ε4 and Cognitive Function in Japanese Patients with Alzheimer’s Disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 3; 66-73: 2013.

④ Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Nakayama R, Kond K, Nakayama K, Yamada H. Association between Neurotrophin-3 Polymorphisms and Executive Function in Japanese Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer’s Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 34; 190-197: 2012.

⑤ Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Yamada H, Nakayama K. Association between BDNF Polymorphism (Val66Met) and Executive Function in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment or Mild Alzheimer’s Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 33; 266-272: 2012.

⑥ Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Nakayama R, Nakayama K , Yamada H. Association between nerve growth factor (NGF) gene polymorphism and executive dysfunction in Japanese patients with early-stage Alzheimer’s disease and amnestic mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 32; 379-386: 2011.

⑦ Yamao A, Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Ochiai Y, Kasahara H, Nakayama K. Differentiation between

amnestic-mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease using the Frontal Assessment Battery test. Psychogeriatrics 11; 235-41: 2011.

⑧ Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Ochiai Y, Kawamura S, Agawa-Ohta M, Kasahara H, Nakayama K, Yamada H. Association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms and executive function in Japanese patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics 11; 141-149: 2011.

⑨ Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, Aoki R, Kasahara H, Nukariya K, Nakayama K. Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics 23; 764-771: 2011.

〔学会発表〕(計４件)

① Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Neural Correlates of Anxiety Symptoms in Alzheimer's Disease. 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, Florence, Italy, Mar 2013.

② 永田智行，品川俊一郎，山尾あゆみ，忽滑谷和孝，落合結介，笠原洋勇，中山和彦.前頭葉機能検査を用いた健忘型軽度認知障害と早期アルツハイマー病患者の鑑別-遂行機能とアルツハイマー病-.第26回日本老年精神医学会，大宮，2012年６月.

③ 永田智行，品川俊一郎，忽滑谷和孝，川村諭，笠原洋勇，山田尚，中山和彦.アルツハイマー病における脳由来神経栄養因子遺伝子多型と神経心理検査の関連性 -脳由来神経栄養因子遺伝子多型の臨床的意義-.第 25 回日本老年精神医学会，東京，2011年６月.

④ 品川俊一郎，矢田部裕介，中山和彦，池田 学. 知症専門外来を受診する患者の初診時同居者・同伴者に関する検討～都心部と地方都市との地域比較～. 第 25 回日本老年精神医学会，東京，2011年６月.

６．研究組織

(1)研究代表者

研究代表者　品川　俊一郎（SHINAGAWA SHUNICHIRO)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90459628

(２)研究協力者

研究協力者　角　徳文（TSUNO NORIFUMI)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：20317978

研究協力者　永田　智行（NAGATA TOMOYUKI)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：00408428