

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590908

研究課題名(和文) 脳磁図とアミロイドPETによる、アルツハイマー病発症前の機能的診断マーカーの探索

研究課題名(英文) A study to explore functional biomarkers for early Alzheimer's disease using MEG and amyloid-PET

研究代表者

中村 昭範 (NAKAMURA, Akinori)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長

研究者番号：00237380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、脳磁図をアミロイドPETと組み合わせることによって、アルツハイマー病(AD)の早期診断、特に軽度認知障害や、臨床症状がない前臨床段階での診断や病態把握に役立つ機能的バイオマーカーを明らかにしていくことであった。その結果、次の二つの成果が得られた。1) 正中神経のペア刺激に対する脳磁図誘発反応の回復曲線を測定することにより、局所のアミロイド蓄積によって生じた皮質の興奮性の変化を評価できる可能性が示された。2) 安静時の脳磁場活動を記録し、ネットワークの機能的連結の程度を計算することにより、ADの前臨床段階にアミロイド蓄積に伴って生じる潜在的な機能的変化を捉えられることが示された。

研究成果の概要(英文)：Magnetoencephalography (MEG) can detect brain network and synaptic functions very sensitively. The objective of this study, using MEG and amyloid-PET imaging, was to develop functional biomarkers for Alzheimer's disease (AD) which are useful in the early stages of AD. We found two possible MEG biomarkers as follows: 1) Using somatosensory evoked magnetic field recovery function to paired electric stimuli, the cortical excitability associated with local amyloid deposition can be evaluated. 2) Functional network alterations in asymptomatic elders at risk for AD (amyloid-positive cognitively normal elders) could be detected by assessing functional connectivity of resting-state MEG signals.

研究分野：認知症 画像診断

キーワード：アルツハイマー病 脳磁図 アミロイドイメージング 早期診断

1. 研究開始当初の背景

認知症、とりわけその中で最も頻度の高い Alzheimer 病(AD)の制圧は最も重要な社会的テーマである。近年 AD の治療に有望な薬剤の開発が進められているが、それに伴って、早期診断・早期治療の重要性があらためて強く認識されている。アミロイド PET 検査[1]は、AD の原因物質とされる β アミロイドの脳内沈着を可視化できるため、AD の早期診断の可能性を飛躍的に高めたが、一方でアミロイド沈着が高度でも生涯にわたって AD を発症しない例や[2]、アミロイド陽性で無症候の高齢者が数多く存在(健康高齢者の 2-3 割)することから[1]、アミロイドの沈着が AD 発症の必要条件であっても十分条件ではなく、アミロイドイメージング単独での早期診断能には限界があることも明らかになってきた。従って、AD 病態の進行を反映する他のマーカーを開発することは重要な課題である。

アミロイド沈着の次に脳に生じるプロセスとして、「シナプス・ネットワーク機能の低下」が想定されているが、我々はこの機能変化を捉えるのに脳磁図が有用であると期待した。それは、1)脳磁図は主に大脳皮質錐体細胞の尖状突起のシナプス後電位を微弱な磁場変化として記録するものであり、fMRI や FDG-PET に比べ、神経細胞の活動をより直接的に捉えることができる、2)更に時間分解能がミリ秒以下と非常に高いため、シナプス・ネットワークの微細な機能的変化を鋭敏かつダイナミックに捉えて可視化することが可能である、等の理由からである。従って、本研究により、電気生理学的な観点から見た AD の新たな機能的マーカーが開発されると期待された。

2. 研究の目的

本研究の全体的な目的は、脳の神経ネットワークやシナプス機能の変化を鋭敏に捉える事のできる脳磁図を用い、PET によるアミロイドイメージングと組み合わせることによって、AD の早期に生じる脳の機能病態を詳細に解明すると同時に、AD の早期診断や治療モニタリングに資する機能的マーカーを探索し、その評価法を開発することであった。本研究では、特に次の二つの課題に対して検討を進めた。

(1) AD に伴って生じる大脳皮質の興奮性の変化を評価する指標の開発

AD でてんかん発作や脳波異常の頻度が高いことは古くから知られていたが[3]、近年、マウスモデルでもてんかんが誘発され[4]、amyloid plaque の近傍で神経細胞の興奮性が高まっているとの報告[5]がなされたことにより、アミロイド蓄積と皮質興奮性の関連が注目されている。本研究は、正中神経のペア刺激による脳磁図誘発反応の回復曲線

(SEF-R)[6]を用いて大脳皮質の興奮性を評価し、脳内局所アミロイド沈着との関係を明らかにすることを目的にした。

(2) AD の前臨床段階に生じるネットワークの機能的変化を捉える指標の開発

近年、アミロイド蓄積は AD 発症の 15-20 年前から始まっていることが明らかになってきたが[7, 8]、この長い「前臨床期間」に脳内に生じる変化は不明な点が多い。本研究では、アミロイド陽性の認知機能正常高齢者に生じた、脳ネットワークの潜在的な機能変化を捉える指標を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認の元に行い、研究協力者全員から(AD の場合はその代諾者からも)書面でインフォームドコンセントを得た上で行った。

(1) AD に伴って生じる大脳皮質の興奮性の変化を評価する指標の開発

対象: AD 10 名、軽度認知障害(MCI) 21 名、認知機能正常高齢者(CN) 45 名。全例 [C11]-Pittsburgh compound B (PiB)によるアミロイド PET 検査を行い、核医学専門医による視覚判定で、AD の全例、MCI の 12 名、CN の 9 名がアミロイド陽性と判定された。

SEF-R: 右正中神経に刺激間隔(ISI)の短い 2 連発電気刺激を与え、ISI を 30, 60, 90, 120, 150 ms の 5 段階でランダムに変化させながら 306ch 脳磁図測定装置を用いて誘発反応を測定、1 発目の刺激に対する反応(R1)と、2 発目に対する反応(R2)の振幅比(R2/R1)を求めて、大脳皮質の興奮性を反映した指標として用いた。

SEF-R とアミロイド蓄積との関連解析: PiB-PET 画像は、小脳を参照領域にして Standard Uptake Value Ratio (SUVR) 画像を作成し、SPM8 を用いて、SEF-R の R2/R1 値を共変量として回帰分析を行った。

(2) AD の前臨床段階に生じるネットワークの機能的変化を捉える指標の開発

対象: PiB-PET でアミロイド陽性と判定された認知機能正常高齢者(CN+)13 名、及び陰性と判定された (CN-)32 名。

脳磁図解析: 座位・閉眼状態で 5 分間の安静時脳活動を 306ch 脳磁図測定装置で記録した。記録波形から artifact-free の 4 秒間の epoch を最低 20 個切り出し、フィルターで δ 波、 θ 波、 α 波、 β 波、 γ 波の各周波数帯域に分けた後、標準脳グリッド上で Beamformer を用いて、source reconstruction を行った。解析は、default mode network (DMN) [9]内に設定した ROI を用い、領域内、及び領域間のネットワ

ークの機能的連結(Functional connectivity: FC)の程度を、phase-locking value (PLV)を用いて評価した。

FCとアミロイド蓄積との関連解析:SPM8を用い、PLVの値を共変量に、PiB-PET SUVR画像との回帰分析を行った。

4. 研究成果

(1)ADに伴って生じる大脳皮質の興奮性の変化を評価する指標の開発

CN群では、SEF-RはISIが90 msの時R2/R1が約1になるような回復曲線が得られたが、AD及びアミロイド陽性のMCI群ではこの値がCN群よりも有意に大きく、刺激対側の一次体性感覚野の興奮性が増大していることが示された。

このR2/R1値とPiB-PET SUVR画像との関係をSPM8の回帰分析を用いて検討したところ、刺激対側の一次運動感覚野のPiB集積度は、R2/R1値(SEF-Rで評価した皮質興奮性)と有意な正の相関があることが示された。また更に、対象をアミロイド陽性の被験者31名のみ絞って行った回帰分析でも結果は同様であった。更に、電気刺激に対する体性感覚誘発反応の電源部位を推定したところ、推定電源位置は、R2/R1値と有意な相関のあるアミロイド沈着部位とよく一致していた。これらの結果は、局所のアミロイド蓄積がその部位の皮質の電気的興奮性を高めることを示すもので、ADの治療モニタリングの候補のひとつと期待されるだけでなく、ADの病態生理を把握する上でも重要な知見であると考えられた。

(2)ADの前臨床段階に生じるネットワークの機能的変化を捉える指標の開発

主に θ 波、 δ 波の徐波帯域において、CN+はCN-に比べて有意なFCの変化が認められた。その変化は、局所(領域内)のネットワークと領域間のネットワークで異なる効果を示し、Precuneus内の局所FCは、CN+群で有意に低下($p < 0.001$)していたのに対し、Precuneusと左右のIPL(inferior parietal lobule)間のFCは、CN+群で有意に増大($p < 0.001$)していた。

また、これらのFC(PLV値)の変化とPiB-PET SUVR画像との関係をSPM8の回帰分析を用いて検討したところ、Precuneus内のFCは脳内アミロイド蓄積と有意な負の相関を示し、Precuneusと左右IPL間のFCは脳内アミロイド蓄積と有意な正の相関を示した。これらは、認知機能正常の高齢者でもアミロイド蓄積に伴ってネットワーク機能が変化し、それを脳磁図によって捉える事ができることを示す所見と考えられた。

更に、同一被験者に対して、MRIの

volumetryによる海馬の萎縮度の評価や、FDG-PETによる脳局所ブドウ糖代謝の変化についても検討を行ったが、いずれの検査でもCN+とCN-群間に有意な差は認められなかった。以上の結果は、脳磁図はアミロイド蓄積に伴うネットワークの機能変化を、他のイメージング検査よりも高感度に捉えることができる可能性を示すものであり、AD発症前の早期の病態把握に有用なマーカーとして期待される所見であると考えられた。

<引用文献>

1. Quigley, H. et al, PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010. 26(10): 991-9.
2. Iacono, D., et al. The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*. 2009. 73(9): 665-73.
3. Hauser WA, et al, Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1986. 36: 1226-1230.
4. Palop JJ, et al, Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2007. 55:697-711.
5. Busche MA, et al, Clusters of Hyperactive Neurons Near Amyloid Plaques in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Science*. 2008. 321:1686-9.
6. Ugawa Y, et al, Somatosensory evoked potential recovery (SEP-R) in myoclonic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991. 80:21-5.
7. Bateman RJ, et al, Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2012. 367: 795-804.
8. Villemagne VL, et al, Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013. 12: 357-67.
9. Buckner RL, et al, The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2008. 1124: 1-38.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件,英文査読あり)

1. Maestu F, Peña JM, Garcés P, Gonzalez S, Bajo R, Bagic A, Cuesta P, Funke M, Makela J, Menasalvas E, Nakamura A, Parkkonen L, Lopez ME, del Pozo F, Sudre G, Zamrini E, Pekkonen E, Henson R, Becker J. A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in mild cognitive impairment using magnetoencephalography-derived functional connectivity. *NeuroImage: Clinical*, 2015 Aug 1;9:103-9. doi: 10.1016/j.nicl.2015.07.011. eCollection 2015.

2. Kato K, Nakamura A, Kato T, Kuratsubo I, Yamagishi M, Iwata K, Ito K. Age-related changes in attentional control using an n-back working memory paradigm. *Experimental Aging Research* (in press)
 3. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K: Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Research Review*, 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.003. [Epub ahead of print] Review. PMID: 26876244 (in press)
 4. 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group: Alzheimer病に伴う大脳皮質興奮性の亢進: SEF回復曲線とPET amyloid imaging 併用による検討. *日本生体磁気学会誌* 2015 vol28. (1) 158-159.
 5. 新畑豊, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾: 脳の可視化からみた認知症の発症前診断. *Bio Clinica*, 31 (4) 2016, (359)43-47.
 6. Cuesta P, Barabash A, Aurteneixe S, Garcés P, López ME, Bajo R, Llanero-Luque M, Ancin I, Cabranes JA, Marcos A, Sancho M, Nakamura A, Maestú F, Fernandez A: Source Analysis of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment: Influence of Apolipoprotein E Polymorphism. *J. Alzheimer Dis.* 2015;43(1):259-73.
 7. Cuesta P, Garcés P, Castellanos N P, Lopez ME, Aurteneixe S, Bajo R, Pineda J, Bruna R, Marin A G, Delgado M, Barabash A, Ancin I, Cabranes J A, Fernandez A, Sancho M, Marcos A, Nakamura A, Maestu F: Influence of the APOE ε4 allele and MCI diagnosis in the disruption of the MEG resting state functional connectivity at sources space. *J. Alzheimer Dis.* 2015; 44(2):493-505.
 8. Mueller J, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, Nakamura A: Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language. *Front. Psychol.* 2014 Oct 30 vol.5 1209.
 9. Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2014; 90(9): 353-64.
 10. Ono K, Nakamura A, Maess B: Keeping an Eye on the Conductor: Neural Correlates of Visuo-motor Synchronization. *Frontiers. Hum. Neurosci.* 2015 Apr 2;9:154
 11. Nakamura A, Maess B, Knoesche T, Friederici A. Different Hemispheric Roles in Recognition of Happy Expressions. *PLoS One.* 9(2):e88628, 2014.
 12. 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範: アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学とBrain Imaging. *老年精神医学雑誌*, 24 : 707-714, 2013
 13. 加藤公子・中村昭範・倉坪和泉・伊藤健吾: 健常高齢者における抑制機能の特異性, *老年精神医学雑誌*, 23(12): 1463 1470, 2012
- 〔学会発表〕(計 21 件)
1. Nakamura A: Assessment of pathophysiological changes in Alzheimer's using multimodal neuroimaging. The 1st NCGG-ICAH Symposium 2015, Jun 2, Obu.
 2. Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Inui Y, Fukaya N, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group: One year changes in PiB SUVR values in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. SNMMI 2015, June 6-10(9), 2015, Baltimore, United States.
 3. Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Arahata Y, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD, Associations of the Locus Coeruleus, Education, and Digit Span Score: A Study of Magnetic Resonance Imaging, Alzheimer's Imaging Consortium. Alzheimer's Association International Conference 2015 July 18, 2015, Washington D.C. United States.
 4. Wang P, Knösche T, Nakamura A, Maess B: Short-term plasticity of laminar synaptic connections in Alzheimer's disease - An MEG study. OHBM 2015, June 14-18(16), 2015, Honolulu, USA.
 5. Bundo M, Nakamura A, Kato T, Niida S, Iwata K, Sawado C, Ito K: Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Hydrocephalus* 2015, 2015 Sep 19, Banff, CA.
 6. 中村昭範: シンポジウム 3 「脳画像と脳病理をつなぐ」: アルツハイマー病に伴う、シナプス・ネットワーク機能の変化. 第 30 回日本老年精神医学会 2015 年 6

- 月 13 日、横浜 .
7. Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Fukuda K, Takeda A, Washimi Y, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study group: Magnetic resonance imaging of the Locus Coeruleus in young, non-demented older adults, MCI, and Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014, July 12, 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark .
 8. Nakamura A, Kato T, Yamagishi M, Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K, MULNIAD study group: Correlation between cortical excitability and local amyloid β deposition as evaluated by MEG and PiB-PET. Alzheimer's Association International Conference 2014, July 16, 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark .
 9. Maess B, Wang P, Nakamura A, Thomas R. Knösche: Modeling magnetic fields of evoked responses due to repeated sensory stimulation using dynamical causal modeling of inter-laminar synaptic connections. 19th International Conference on Biomagnetism, 2014. August 24-28, Halifax, Canada .
 10. Bundo M, Kato T, Sakurai T, Nakamura A, Ito K: Influence of A β deposition to cognitive impairment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Alzheimer's Association International Conference 2014, July, 16, 2014, Copenhagen, Denmark .
 11. Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K: Influence of A β deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus. hydrocephalus 2014, Sep 7, 2014, Bristol, UK .
 12. Kato T, Fujiwara K, Iwata K, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group: Brain atlas-based mean cortical SUVR for evaluation of positive/negative scan of PiB PET. The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, 2014, Osaka .
 13. Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group: Longitudinal change of PiB accumulation with one year interval in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. 9th Human Amyloid Imaging, January 15, 2015, Miami, Florida, United States .
 14. Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group: Estimated sample sizes for detecting a one-year change of mean cortical SUVR of PiB PET. Japan-China Nuclear Medicine Symposium in Okinawa, Okinawa, 2015 March 14, Naha.
 15. Saito C, Nakamura A, Nagaya M, Inoue T, Konagaya Y: Nonverbal Communication Rehabilitation (NCR), a Clinical Trial for Elderly Patients with Dementia. 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, 2014 June .
 16. Nakamura A : Possible Functional Biomarkers for Alzheimer's Disease - Evaluations by Multimodal Neuroimaging. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM) meeting 2013. August 28, 2013. Sapporo .
 17. 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 服部英幸, 桜井孝, 新畑豊, 他 : Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の変化 : 脳磁図による検討 . 第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月 9 日, 松本 .
 18. Akinori Nakamura, Takashi Kato : Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease - Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.
 19. Akinori Nakamura : MEG in Autism. CTB MEG symposium: Magnetoencephalography - from research to clinical applications. Madrid, June 15, 2012.
 20. Takashi Kato, Kengo Ito, Ken Fujiwara, Akinori Nakamura, Yutaka Arahata, Yukihiko Washimi, and SEAD-J Study Group : Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnesic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012 .
 21. Jose Maria Pena, Santiago Gonzalez, et al. Akinori Nakamura, James Becker,

Pittsburgh, Fernando Maestu. Functional Connectivity Measured with Magnetoencephalography Distinguishes Mild Cognitive Impairment from Normal Aging. The American Academy of Neurology's 65th AAN Annual Meeting, 2013 March 16-23, San Diego, USA.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：脳内のアミロイド β 蓄積状態を評価するマルチプレックスバイオマーカー及びその分析方法

発明者：金子直樹、中村昭範

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2015-183372

出願年月日：平成 27 年 9 月 16 日

国内外の別：国内

6．研究組織

(1)研究代表者

中村 昭範 (NAKAMURA Akinori)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像開発研究部・室長

研究者番号：00237380

(2)研究分担者

加藤 隆司 (KATO Takashi)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像開発研究部・室長

研究者番号：60242864

新畑 豊 (ARAHATA Yutaka)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・脳機能診療部・医長

研究者番号：80501212