

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591708

研究課題名(和文)コネクティビティ解析による自覚的認知機能障害患者の記憶障害の神経基盤の解明

研究課題名(英文)neuroanatomical basis of memory complaints in individuals with subjective cognitive impairment

研究代表者

数井 裕光(Kazui, Hiroaki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30346217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：自覚的認知機能障害(SCI)とは認知障害を自覚しているが、客観的な検査では認知低下を認めない状態である。resting-state fMRIでSCI患者のcortical midline structuresの機能的結合を評価したところ低下していた。さらに機能的結合の低下と認知低下の自己評価との間に有意な相関を認めた。さらにこれらの機能結合の低下は、上縦束と帯状束の器質的結合と関連していた。

研究成果の概要(英文)：Subjective cognitive impairment (SCI) is a clinical state characterized by subjective cognitive deficits without cognitive impairment. To test the hypothesis that this state might involve dysfunction of self referential processing mediated by cortical midline structures, we performed functional connectivity analysis using resting-state functional magnetic resonance imaging for 23 individuals with SCI and 30 individuals without SCI. Individuals with SCI showed reduced functional connectivity in cortical midline structures. Changes in white matter connections, which were measured using magnetic resonance-diffusion tensor imaging, was related to reduced functional connectivity, but we found no correlations between amyloid deposition and functional connectivity. The results imply that reduced functional connectivity in cortical midline structures contributes to overestimation of the experience of forgetfulness.

研究分野：老年精神医学

キーワード：主観的認知機能障害 記憶 認知症 機能的MRI 拡散テンソル画像 アミロイドPET 神経心理学 神経画像

1. 研究開始当初の背景

(1) 記憶障害は加齢に伴い誰もが経験する一般的な症状である。認知症の原因疾患として最も頻度の多いアルツハイマー病 (AD) の中核症状も記憶障害で、これが緩徐進行性に悪化していく。AD の早期診断研究の過程で提案された軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) は、記憶低下は同年齢の健常者よりも顕著であるが、日常生活は自立して送れる状態と定義されている。そして MCI は AD に移行する人を高率に含む群であることが明らかになっている。しかし近年の研究で、MCI は、A 沈着の観点からみた病理学的な進行度においては、AD と差がないことがわかってきた。そこで MCI のさらに前段階である自覚的認知機能障害 (Subjective Cognitive Impairment: SCI) が、注目されるようになってきた。

(2) 最近まで、認知機能の責任領域や神経基盤の解明研究の関心領域は灰白質が中心であった。しかし認知機能が円滑に実現されるためには、特定の灰白質領域の活動だけでは不足で、複数の灰白質を結ぶネットワークの働きが重要と考えられるようになってきた。resting-state functional MRI (rs-fMRI) では、fMRI 技術を用いて安静時の脳の活動を評価するが、様々な脳領域の活動信号を同時計測し、活動パターンの同期生、類似性からどの領域とどの領域とが関連して活動しているかという灰白質領域間の機能的結合を明らかにできる。また rs-fMRI では fMRI 施行の際に、被験者には安静を求めただけなので、何らかの課題を被験者に要求する従来の fMRI よりも認知障害を呈する患者や高齢者にも適用しやすい。

(3) 近年、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI)、およびその解析法の進歩により白質線維の器質的な障害、すなわち器質的な connectivity の障害が評価できるようになり、ネットワーク研究が可能となった。またアミロイド PET により、生前に脳内のアミロイド沈着の状態を測定できるようになった。

2. 研究の目的

(1) SCI 患者に対して rs-fMRI を行い、記憶障害の自覚と関連が予想される cortical midline structure の中の4つの領域間の機能結合を検討し、物忘れの自覚的訴えとの関連を検討する。

(2) SCI 患者に対して DTI を行い、線維連絡の器質的な障害を検討する。またアミロイド PET を行い、SCI 患者におけるアミロイド沈着を明らかにする。

3. 研究の方法

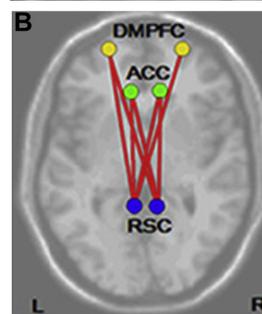
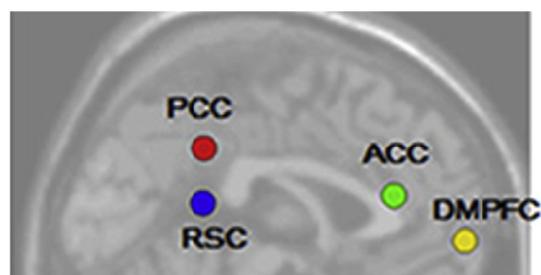
(1) 対象: Reisberg ら (2008) の基準に合致

する SCI 患者を、大阪大学病院神経科精神科神経心理外来を受診した患者の中からリクルートした。対照の健常高齢者 (Normal elderly control; NC) は同神経心理研究室が所有している健常高齢者登録者リストから協力者を募った。

(2) 上記の対象者に対して Mini-Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Memory Scale Logical Memory I/II (WMS-R LM I/II) を行った。そしてこれらの検査の結果を基に、SCI と NC (non-SCI) とであることを改めて確認した。すなわち、SCI は、WMS-R LM II で正常得点範囲 (教育年数が16年以上で12点以上、10-15年で10点以上、0-9年で7点以上)、MMSE > 26、正常の認知機能を有し、日常生活活動も維持されている、である。

(3) 物忘れの自覚については EMC (Everyday Memory Checklist) で評価した。EMC が10点以上を SCI と定義した。

(4) 対象被験者に3テスラのMRIを用いて T2*-weighted gradient echo-planar imaging pulse sequence (TR $\frac{1}{4}$ 3000 ms, TE $\frac{1}{4}$ 35 ms, flip angle $\frac{1}{4}$ 85°, time frames $\frac{1}{4}$ 88, number of images $\frac{1}{4}$ 3256; acquisition time $\frac{1}{4}$ 4 minutes 24 seconds; 37 transverse slices of 4-mm thickness covering the entire brain with a temporal resolution of 3 seconds) で rs-fMRI を施行した。解析は、Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) で行い、conn toolbox を使用した。関心領域 (Region of Interest (ROI)) を cortical midline structure 内の4部位 (左右1対づつ) におき、それぞれの間の機能的結合を解析した。



ROI の位置を明示した図

その4カ所とは、背内側前頭前野皮質(dorsal medial prefrontal cortex : DMPFC、BA10)、前部帯状回皮質(anterior cingulate cortex : ACC、BA32)、後部帯状回皮質(posterior cingulate cortex : PCC、BA31)、脳梁膨大後部皮質(retrosplenial cortex : RSC、BA29)であった。またこれらのROIと全脳との機能的結合をvoxel単位でも解析した。

(5)対象被験者にDTI検査を行い、さらに検査可能であった被験者に対してはアミロイドPETを施行した。

4. 研究成果

(1)対象被験者は、SCI患者23例(69.6±8.0歳、MMSE29.2±1.2)と対照被験者としてのNC30名(72.2±4.8歳、MMSE29.3±1.0)となった。13例のSCI患者と15例のNCに対してはPIB-PETも施行した。

(2)rs-fMRIの結果：合計8つのROI同士の間の結合を解析した結果で、NCと比較してSCI患者で機能的結合が低下していた部位は、右RSCと左DMPFCとの間、右RSCと左右のACCとの間、左RSCと左右のDMPFCとの間、左RSCと左右のACCとの間であった。また左右のRSCにROIをおき、このROIと全脳との機能的結合をvoxel-basedで解析した結果でも上記の結果は再現された。またこれらの結合の程度とEMC得点との間に有意な相関を認め、cortical midline structuresの機能結合が低下しているほど、物忘れを過剰に感じるようになった。

(3)DTI検査の結果、NCと比較してSCI患者では、左外包部の上縦束のFA値が低下していた。一方、海馬周辺の帯状束のFA値は上昇していた。これらのFA値は記憶検査の成績とは相関を認めなかった。しかし左右のRSCとDMPFCとの間の機能的結合と上縦束のFA値の間には有意な正の相関を認めた。また帯状束のFA値との間には有意な負の相関を認めた。その他、左RSCとACC/内側前頭前野皮質との間の機能的結合と上記2カ所のFA値との間にも同様の有意な相関を認めた。この海馬周辺の帯状束の負の相関は、代償的活動に夜結果ではないかと考察した。

(4)PIB-PET検査では、SCI患者13例中1例が、NC15例中3例が陽性であった。両群の比率に有意差はなかった。また2群間で、全脳のアミロイド沈着の程度にも有意差を認めなかった。さらに本研究でrs-fMRIを用いて評価した皮質間の機能的結合、および上縦束、帯状束のFA値とアミロイド沈着の間にも有意な関係を認めなかった。従って、本研究の結果に対するアミロイド沈着の関与は少ないと考えられた。

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25件)

Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, et al(15名) Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 査読有、in press、2015

数井裕光、武田雅俊、初期症状としての記憶障害の捉え方、*老年精神医学雑誌*、査読無、26巻、2015、33-9

Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, et al(11名) Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics*, 査読有、14巻、2014、213-21

DOI: 10.1002/gps.4235.

Yasuno F, Kazui H, et al(12名) Low amyloid- deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 査読有、in press、2014

DOI: 10.1002/gps.4185.

Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, et al(14名) Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*, 査読有、in press、2014

DOI: 10.1002/gps.4185.

Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, et al(13名) Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke. *Psychiatry Res*, 査読有、223巻、2014、9-14

DOI:10.1016/j.psychresns.2014.04.009.

Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silverman MA, Kimura N, Sato M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama TS, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Kazui H, et al(27名) Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid-accumulation modifier. *Proc Natl Acad*

Sci U S A., 査読有、111 巻、2014、2638-43
DOI:10.1073/pnas.1307345111.

Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 査読有、68 巻、2014、234-41
DOI: 10.1111/pcn.12119. Epub 2013 Dec 8.

数井裕光, 吉山顕次, 武田雅俊. アルツハイマー病における扁桃体萎縮と症候. *Clinical Neuroscience*, 査読無、32 巻、2014、662-4

数井裕光, 田中稔久, 安野史彦, 武田雅俊. アルツハイマー病の早期診断における. 臨床診断基準と神経心理検査の有用性. *Dementia Japan*, 査読無、27 巻、2013、316-323

Kazui H, et al(12名) Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci*, 査読有、328 巻、2013、64-9

DOI:10.1016/j.jns.2013.02.020.

Sugiyama H, Kazui H, et al(10 名) Predictors of prolonged hospital stay for the treatment of severe neuropsychiatric symptoms in patients with dementia a cohort study in multiple hospitals. *Int Psychogeriatr* 査読有、23 巻、2013、1-9

DOI:10.1017/S1041610213000483

Wada T, Kazui H, et al(12 名) Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics*, 査読有、13 巻、2013、41-8

DOI:10.1111/psyg.12001

Yamamoto D, Kazui H, et al(12 名) Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement in cognition and gait in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 査読有、35 巻、2013、197-207
DOI:10.1159/000347147

Nomura K, Kazui H, et al(9 名) Possible roles of the dominant uncinate fasciculus in naming objects a case report of intraoperative electrical stimulation on a patient with a brain tumour. *Behav Neurol*, 査読有、27 巻、2013、229-34
DOI:10.3233/BEN-110249

Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, et al(17 名) EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Neuroimage Clin*, 査読有、3 巻、2013、522-530
DOI:10.1016/j.nicl.2013.10.009

Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behav Brain Funct*, 査読有、9 巻、2013、40
DOI:10.1186/1744-9081-9-40.

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRGN gene on intellectual ability in schizophrenia. *J Hum Genet.*, 査読有、58 巻、2013、700-5
DOI: 10.1038/jhg.2013.82.

Hashimoto R, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Dickinson D, Aleksic B, Iwase M, Kazui H, Ozaki N, Weinberger DR, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 査読有、170 巻、2013、683-4
DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12091228

清水芳郎, 数井裕光, 澤 温, 武田雅俊 Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)の治療目的で精神科救急を受診する高齢患者の実態調査. *精神神経学雑誌*, 査読有、115 巻、2013、1113-21

②① Nomura K, Kazui H, et al(9 名) Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. *Psychogeriatrics*, 査読有、12 巻、2012、200-10
DOI:10.1111/j.1479-8301.2012.00427.x.

②② Kato H, Shimosegawa E, Isohashi K, Kimura N, Kazui H, Hatazawa J. Distribution of Cortical Benzodiazepine Receptor Binding in Right-Handed Healthy Humans: A Voxel-Based Statistical Analysis of Iodine 123 Iomazenil SPECT with Partial Volume Correction. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 査読有、33 巻、2012、1458-63
DOI: 10.3174/ajnr.A3005

②③ Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and

schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. Psychiatry Res. 査読有、198 巻、2012、7-11
DOI:10.1016/j.psychres.2011.12.018.
Epub 2012 Mar 5.

- ②4 Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, Takeda M. A promoter variant in the chitinase 3-like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. Neurosci Lett. 査読有、513 巻、2012、204-8
DOI: 10.1016/j.neulet.2012.02.039.
- ②5 Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the genome wide supported NRGN gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. PLoS One. 査読有、7 巻、2012、e29780
DOI: 10.1371/journal.pone.0029780.

〔学会発表〕(計 27 件)

数井裕光. 記憶障害とその対応.2014 年夏期教育研修講座 B コース(招待講演) 2014 年 7 月 21 日 名古屋市

数井裕光. 変性性認知症剖検例の症候と診断. 第 38 回日本神経心理学会学術集会 ケースカンファレンス(招待講演) 2014 年 9 月 26 日-27 日、山形市

数井裕光. 認知症と生きる ~ 認知症になっても安心して暮らすために ~. 第 29 回大阪府作業療法学会 特別講演(招待講演) 2014 年 11 月 9 日 大阪市

数井裕光. これからの認知症診療. 第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会、2014 年 11 月 28 日-29 日 仙台市

数井裕光. 連携ノートを利用した地域連携・教育システムの有用性. 第 33 回日本認知症学会学術総会(招待講演) 2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日 横浜市

数井裕光. 認知障害の初期症状. アルツハイマー病研究会第 15 回学術シンポジウム(招待講演) 2014 年 4 月 19 日 東京

〔図書〕(計 5 件)

数井裕光、日経メディカル開発、今日の診療のためのガイドライン外来診療 2014、2014 年、620

数井裕光、医学書院、認知症ハンドブック、2013 年、7

数井裕光、医学書院、脳血管障害と神経心理学第 2 版、2013 年、7

数井裕光、武田雅俊、シナジー、脳と心

のプライマリケア 第 2 巻知能の衰え、2013 年、10
数井裕光、杉山博通、板東潮子、メディカルレビュー社、認知症知って安心! 症状別対応ガイド、2012 年、221

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

数井 裕光 (KAZUI, Hiroaki)
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師
研究者番号: 30346217

(2) 研究分担者

田中 稔久 (TANAKA, Toshihisa)
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授
研究者番号: 10294068

安野 史彦 (YASUNO, Fumihiko)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 60373388