

Multimodal Neuroimaging を中心とした Alzheimer 病発症を修飾する認知予備能（神経ネットワークからみた脳の予備能）の評価法の開発 に関する研究に関する研究（23-36）

主任研究者 中村 昭範 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 脳機能診断研究室（室長）

#### 研究要旨

本研究は、PET, MEG, MRI といった非侵襲脳画像検査装置を併用した Multimodal Neuroimaging を中心的に用いて、AD の早期診断や治療モニタリングに資する functional biomarker を探索すると同時に、それらを用いて「認知予備能」を客観的に捉えて評価する方法を開発していくことを目的としている。プロジェクト初年度である今年度は、約半年間の準備期間を必要としたが、その後順調に進捗し、今年度末までに AD5 名、MCI 5 名（いずれも登録時もの忘れ外来診断）、高齢者ボランティア 30 名の研究協力被験者が登録された。また、各種画像検査のプロトコルや評価法の開発も進めた。脳磁図では従来の波形分析法に加え、大脳皮質の興奮性／抑制性のバランスを評価することが可能となり、AD で皮質の興奮性が高まっていることを示唆する結果が得られた。また、fMRI による Default mode network の機能や functional connectivity を評価できるプログラムも開発し、AD でこれらが低下していることが示唆される結果も得られた。一方、当センターでは初めての試みである PIB-PET も順調に測定が可能となり、健常ボランティア 21 例中 5 例が PiB 集積陽性、患者（AD および MCI）では、10 例中 7 例が PiB 陽性との結果が得られた（分担報告書 1）。更に、反応時間の低下に着目した、PC を用いた新しい認知機能評価プログラムも開発し、これを用いることによって認知機能の低下を高い感度で捉えられる可能性が示された（分担報告書 2）。

#### 主任研究者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部  
脳機能診断研究室（室長）

#### 分担研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部  
分子画像開発室（室長）  
新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部  
第一脳機能診療科（医長）

## A. 研究目的

本研究の目的は、PET, MEG, MRIといった非侵襲脳画像検査装置を併用したMultimodal Neuroimagingを中心的に用いて、ADの早期診断や治療モニタリングに資するfunctional biomarkerを探索すると同時に、それらを用いて「認知予備能」を客観的に捉えて評価する方法を開発することである。

Alzheimer病(AD)の早期診断法の開発は重要ミッションのひとつである。PETによるamyloid imagingはADのpreclinical診断の可能性を大きく高めたが、ADNI研究等の知見が蓄積されるにつれ、amyloid imagingを補完してAD早期の神経機能変化を検出するfunctional biomarkerを探索していくことが重要なテーマとなっている。一方、amyloid- $\beta$ の沈着はAD発症の必要条件であっても十分条件ではなく、AD発症は様々な因子によって修飾されることも明らかとなってきた。「認知予備能」もその因子のひとつであり、AD発症を遅延させる効果があると考えられている。脳にAD病理があっても正常な認知機能を維持したまま天寿を全うできる人が少なからずいることから[e.g. Snowdon; 1997]、例えAD病理が生じて、寿命の間に発症しないだけの「認知予備能」を持つことができるのなら、それは非常に効果的なAD予防法となり得ると考えられる(数年発症を遅らせるだけでもそのインパクトは大きい)。しかしながら、「認知予備能」というものが、具体的に脳のどのような状態を示しているのかはほとんどわかっていないため、この「認知予備能」の実体を画像として捉え、評価法を開発していくことも重要なテーマである。

本プロジェクトでは、PIB-PETによるamyloid imagingをベースに、シナプス・ネットワーク機能の変化を捉える事ができるMEG、fMRI、FDG-PETといった非侵襲脳機能イメージングを中心的に組み合わせて目的の達成を目指す。ADの発症に至るまでに脳に段階的に生じる様々な変化がモデル化されているが(図1)、amyloid- $\beta$ の沈着に次いで最も早期に生じる変化として、シナプス・ネットワーク機能の低下が想定されていることから、このアプローチはAD早期の変化を捉えるfunctional biomarkerの発掘に有望であると考えられる。また我々は「認知予備能とは、脳の機能的もしくは構造的変化として捉えられるような実体を伴ったものであり、神経障害に対してprotectiveに働くものである」との作業仮説を立てているが、この仮説に基づき、「認知予備能」を客観的に捉えて評価する方法を開発していくことも目指す。

## ADの進行における指標(仮説)と本研究のイメージングターゲット

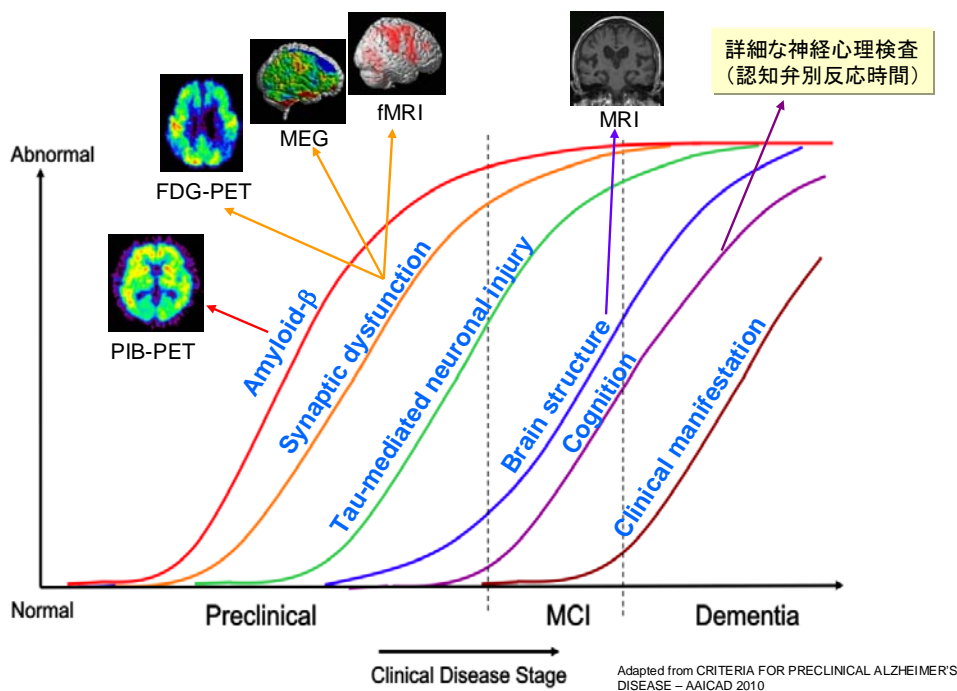


図 1

### B. 研究方法

#### (1) 全体計画

本研究は、正常高齢者、MCI、及び軽症 ADを対象とした探索的研究で、3年間のcohortを基本とするが、横断的にも随時有用なデータが得られるようにデザインする。正常被験者はシルバー人材センターや近隣の住民等から募集し、MCI及びAD患者はもの忘れセンター受診者を中心に募集する。目標登録者数は、正常高齢者約50-60名、MCI約20-25名、AD約10-15名である。

検査：全例で以下の検査を行う

#### 1) amyloid imaging (基本的に登録時のみ)

$^{11}\text{C}$ -PIB-PET

#### 2) functional imaging (可能な限り毎年)

a) MEG：自発脳磁図、誘発脳磁図 (聴覚誘発反応等)

b) fMRI：Default Network活動が捉えられる認知タスク

c)  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

#### 3) anatomical imaging (可能な限り毎年、fMRIと同時に測定)

- a)高精度VBM用のT1強調画像
  - b)白質病変評価の撮像
- 4)神経心理学的検査（可能な限り毎年行い、現有の認知予備能を評価する）
- a)MMSE, ADAS-Jcog, Logical memory, GDS等、もの忘れセンターのルーチンに準じた検査)
  - b)作業記憶、注意配分能力や抑制能力、反応時間の評価を含めた認知タスク
- 5)Life style調査（運動、食事、趣味、その他の知的活動等）を毎年行う
- 6)もの忘れセンターで行っている検査（血液検査、SPECT等）も参考にする

分析：

データ分析では、まずまずPIB-PETの結果を参考にしてADのfunctional biomarkerを同定し、その適切な評価法を検討していく。次に認知予備能とfunctional biomarkerやその他の指標（VBMによる脳萎縮や、詳細な神経心理学的検査結果等）との関係を解析し、認知予備能を画像として捉えて評価する方法を開発していく。特にPIBが陽性でありながら無症候にとどまっている群と、MCI群あるいはADを発症している群間で、脳機能画像や神経心理学的検査、ライフスタイル等がどのように異なるのかに注目して横断的・縦断的解析を行う。また、PIB陽性群と陰性群間の差異についても同様に検討を行う。

- 1)横断的解析：PIB陽性で無症候の群と、MCIあるいはADを発症している群間で、上記検査項目の差異を検討する。また、PIB陽性群と陰性群間の差異についても同様に検討する。
- 2)縦断的解析：初年度PIB陽性でfollow upの結果AD convertした群としなかった群の差異について検討し、特にAD convertしなかった群の特徴を明らかにする。また、PIB陽性の場合と陰性の場合の脳機能の経年変化の差異についても明らかにする。

## （2）平成23年度計画

研究プロジェクトの倫理委員会承認、及びPIB-PETのための短寿命放射性薬剤委員会の承認を得た上で、PIBの合成実験、MEG、fMRI、PCを用いた神経心理学検査の刺激呈示に必要なプログラムの開発及びそれらを用いたパイロットスタディーを行って、各種パラメーターの詳細な条件設定を確定する。これらの準備が整った後、実際に研究協力被験者の登録を進め、年度末までに目標登録数の約6割の登録を目指す。検査結果についても順次横断的解析を始めていく。

<研究組織>

本研究は、以下の研究協力体制で行われている。

研究代表者：

中村昭範：認知症先進医療開発センター脳機能画像開発研究部脳機能診断研究室長  
(研究統括、及び、電気生理学的観点から見た神経ネットワーク機能の評価)

分担研究者：

加藤隆司：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部分分子画像開発室長  
(代謝・血流から見た神経ネットワーク機能のマルチモーダル解析による研究)

新畑 豊：脳機能診療部第1脳機能診療科医長  
(神経心理学的観点と画像所見から見た認知予備能評価の研究)

研究協力者：

伊藤健吾：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部長

籾野健太郎：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部分分子探索開発室長

服部英幸：行動心理療法部長

桜井 孝：もの忘れセンター もの忘れ外来部長

文堂昌彦：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部病態画像研究室長

加藤公子：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部流動研究員

岩田香織：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部研究員

倉坪 泉：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部研究員

牛鼻健二：認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部研究員

もの忘れセンター外来主治医各位

放射線診療部

外部協力者：

Maess Burkhard：Max Planck 認知脳科学研究所

Diers Kersten：ドレスデン工科大学

Fernando Maestú：Complutense University of Madrid

(倫理面への配慮)

## I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

- 1)本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認の下に行われる。
- 2)インフォームドコンセントのもとに、書面での同意が得られた者のみを対象に行われる。また、同意はいつでも任意に撤回できる。

- 3)本研究に必要な検査（PIB-PET, FDG-PET, MRI/fMRI, MEG, 神経心理検査）は被験者との話し合いの元、2日間以上の日程を調整して行う。それぞれの検査は被験者のペースを尊重して適宜休憩を取りながら行い、また、被験者が検査の中止を希望した場合は速やかに中止する。
- 4) 個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データは全て個人情報を切り離して、匿名化されたID管理のもとに行い、いかなる不慮の、あるいは悪意のデータ漏洩があっても、個人情報にたどり着くことはできないデータ形式に変換する。匿名の連結情報ファイルはフロッピーディスクに保存し、認知症先進医療センター長室内の鍵のかかる書庫に保管される。

## II. 研究等の対象となる者（本人又は家族）の理解と同意

- 1)必ず対象者本人、またはそれが不能であれば家族（代諾者）の同意を得る。同意が得られた場合、原則的に本人及び家族に同意書に署名してもらうが、認知機能の低下により署名が難しい場合には、代筆であることを明記した上で家族（代諾者）が代わって署名することができる。
- 2)同意・非同意に対する本人の完全な自由意思を担保するため、研究への協力を依頼する場合は、利害関係・パワー関係が働かないように格段に留意し、非同意による不利益が本人やその家族に及ばないことを十分説明する。
- 3)説明は、研究、検査の目的を明らかにし、なるべく平易な言葉で相手の十分な理解が得られるまで行う。

## III. 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

- 1)<sup>18</sup>F-FDG PETは臨床検査でも使用され、放射線被曝量は健康診断における胃透視検査程度とされており、健康被害を与えない程度のもと考えられている。<sup>11</sup>C-PIB PETについても同様と考えられる。
- 2) MRIの安全性はこれまでの広い臨床応用で証明されており、fMRIの安全性も同様であると認知されている。
- 3)MEGは完全に無侵襲な検査で、その安全性は世界的に認知されている。
- 4)検査中は体を動かさないで、身体的・精神的ストレスは皆無とは言えないが、被験者と密にコミュニケーションをとりながら適宜休憩を入れ、ストレスを最小限にすることに努める。また、検査中は被験者の様子を注意深く観察し、必要があれば直ちに中断する。
- 5)被験者には謝金を支払う（J-ADNIを参考とする）。

## C. 研究結果

### 1) 全体の進捗状況

研究プロジェクトの倫理委員会承認、及び PIB-PET のための短寿命放射性薬剤委員会の承認を得た上で、PIB の合成実験、MEG、fMRI、PC を用いた神経心理学検査の刺激呈示に必要なプログラムの開発及びそれらを用いたパイロットスタディーを行って、各種パラメーターの詳細な条件設定を確定した。また、認知予備能に影響を与える因子を調査する目的で、学歴、職歴以外に、余暇活動のアクティビティを詳細に問診するアンケートも作成した。これらの準備を経て、10 月より実際に研究協力被験者を対象に初回登録を始めた。年度末までに、AD 5 名、MCI 5 名（いずれも登録時もの忘れ外来診断）、高齢者ボランティア 30 名が登録され、全ての検査が終了、もしくは進行中である。また、約 20 名の患者あるいはボランティアが登録リストに待機中である。

### 2) 神経機能画像の検討

a) 電気生理学的な機能評価：MEG はシナプス・ネットワークの微細な機能的変化を鋭敏に捉えて可視化することができるため、早期に AD の機能変化を捉えられると期待される。これまでの検討で、AD では自発脳波活動の徐波化や左右半球間の同調性の低下、 $\alpha$  波の律動的パワー変調の低下、聴覚中潜時誘発反応の増大等が生じ、健常高齢者と有意差のある変化として捉えられることが示されていたが、本研究においても同様の傾向が確認された。また、シナプスの長期抑制を反映する可能性のある連続刺激に対する反応の減弱特性を測定したり、皮質ニューロンの興奮性／抑制性のバランスを評価することが可能な刺激システムを開発し、応用を始めた。図 2 に体性感覚誘発反応の回復曲線(SEF-R)を用いて大脳皮質ニューロンの興奮性／抑制性を評価した preliminary な結果を示す。SEF-R は刺激間隔の短い 2 連発の電気刺激を与えた時に、2 つの刺激の間隔(ISI)に依存して 2 発目の刺激に対する皮質の反応性が変化する（回復曲線）ことに着目して、皮質の興奮性／抑制性のバランスを評価することのできる検査法である。青線 (NL 平均) は、健常高齢者 13 名の回復曲線を示す。ISI が 60ms 以下と短い場合には 2 発目の刺激に対して十分反応できず、90ms 以上となると 2 発目の刺激に対する反応は 1 発目に対する反応とほぼ同レベルになっているが、AD 患者においては ISI が 90ms, 120ms の時に、2 発目の刺激に対する反応が過剰に大きくなっていることがわかる。このことより、本症例においては大脳皮質の興奮性が高まっている（あるいは抑制機能が低下している）と推測される。今後検討症例数を増やし、AD 病理の進行に伴う変化を反映するマーカーとして有用であるか検討を行っていく。

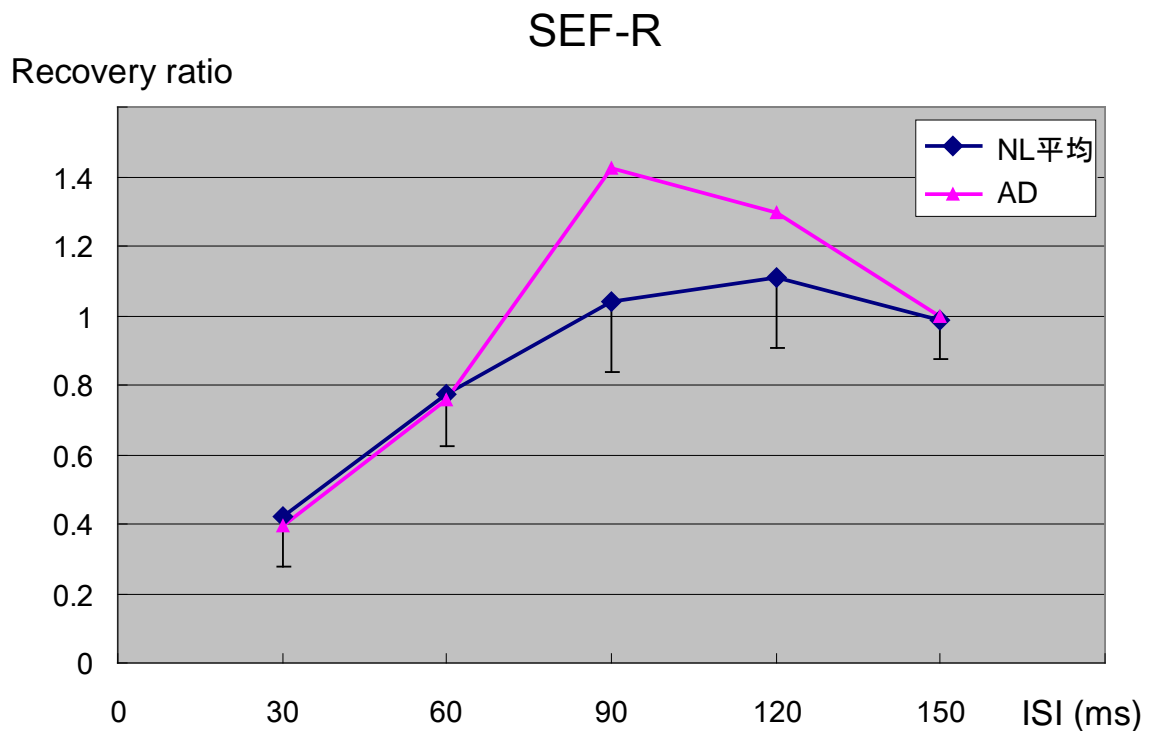
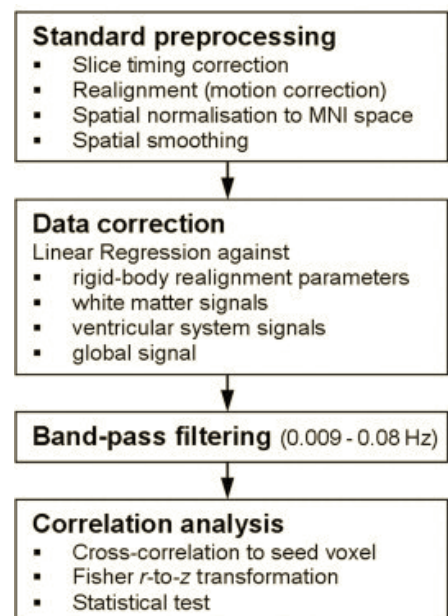


図 2

b) 機能的 MRI を用いた評価: まず Default mode network (DMN) の activity を fMRI を用いて評価するために、健常者を対象にパイロットスタディを行い、DMN activity を反映する task-related deactivation が得られる条件を検討した。その結果、Block design の Word classification task が最も安定して task-related deactivation が評価できたため、本プロジェクトの検査に採用した。また、機能的ネットワークの functional connectivity (FC) を検討するための自動データ処理プログラムも開発した。本プログラムは MATLAB で書かれており、SPM8 の機能を用いてデータ処理を自動的に行っていくことができる (右表)。これを用いると、例えば後部帯状回/楔前部(PCC/PCu)に置いた Seed の BOLD signal 変動との cross-correlation analysis を脳内全 voxel に対して行い、Fisher の  $r$ - $z$  変換値を求めることによって DMN 領域間の FC を評価することができる。本プログラムは本研究プロジェクトのデータ処理を効率的に進めるように特化して作成されたが、他の研究グループが作成している public domain の分





析ソフトと比較しても、ほぼ同等の結果が得られることを確認した (図3)

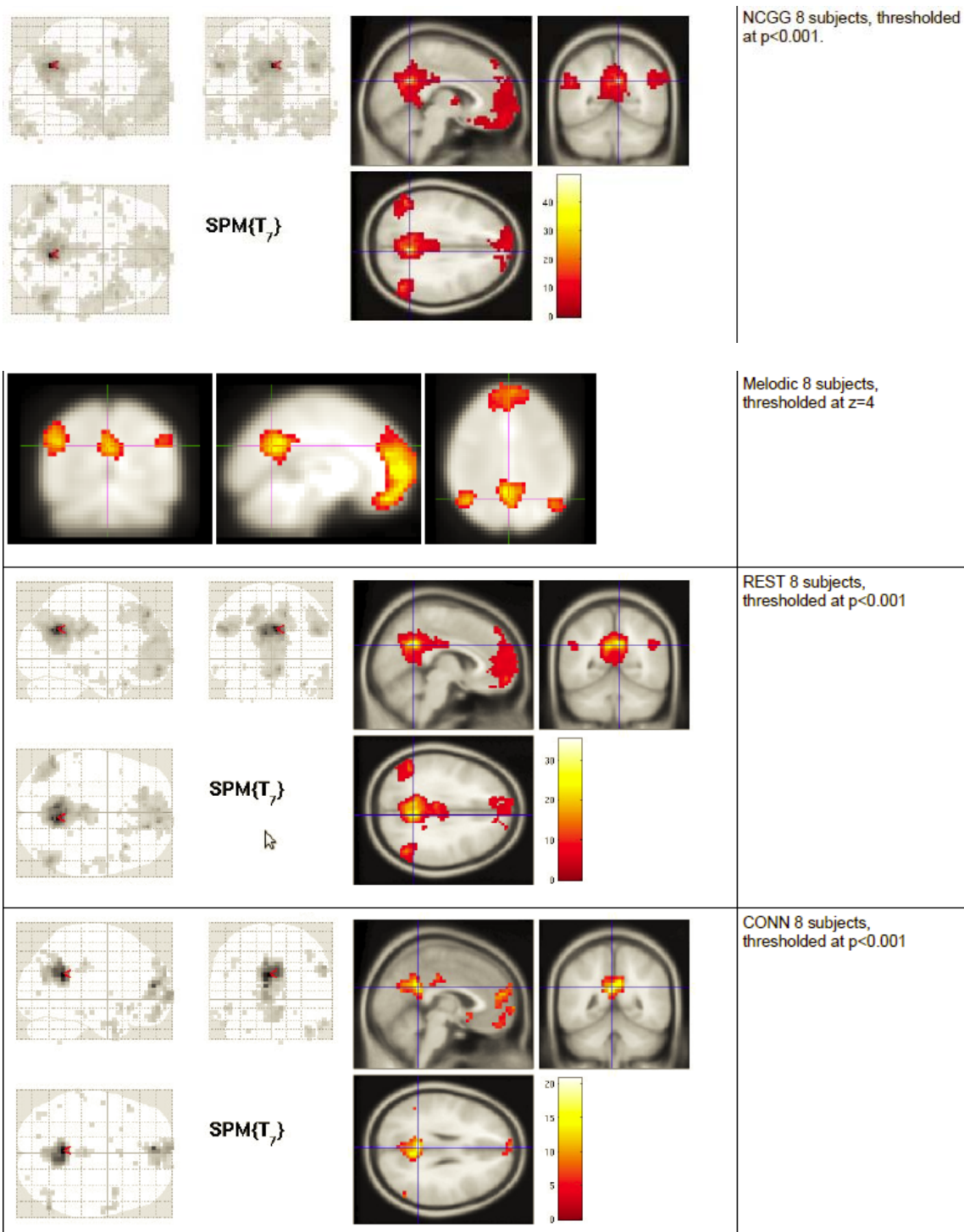


図3 : 各ソフトを用いて同じ被験者8名のDMNのFCを分析した結果。今回開発のソフト(上段: NCGG)の結果は、他のソフト、Melodic(上から2段目)、REST(上から3段目)、CONN(最下段)と比べてもほぼ同等であることがわかる。

### 3) 総合的画像評価

これらの機能的画像評価と PET 画像検査とを統合した、代表例（AD 患者及び、健康ボランティア：NL）における総合的画像検査所見を示す（図 4）。PIB-PET は AD 例で陽性、NL 例では陰性であり、FDG-PET でも AD 例は後部帯状回・楔前部の糖代謝低下を含む AD パターンの低下が認められるが、NL 例では正常である。これらの症例における DMN の activity を、Word classification task を用いた task-related deactivation によって評価すると、NL 例では DMN の deactivation が強く認められた（FDR corrected,  $p < 0.01$ ）のに対し、AD 例では認められなかった。また、5 分間の安静開眼時に後部帯状回・楔前部の BOLD signal の変動と相関のある部位を解析する FC の検討でも、NL 例に比べて AD 例では DMN の FC が低下していることが示唆された。今後は更に方法論を確立していき、十分な症例数確保され次第統計的な解析も進めていく予定である。

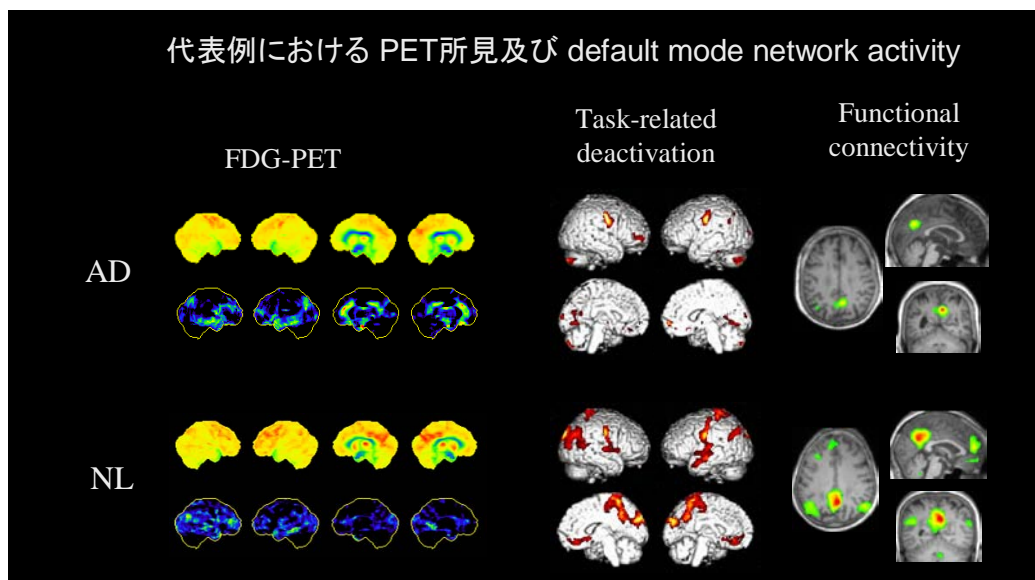


図 4

### D. 考察と結論

初年度の本プロジェクトの研究協力被験者の登録者数は、当初の計画よりもやや少なく 6 - 7 割の達成数となったが、多くの検査を最適な条件で行っていくための準備期間を長く必要としたことから考えると、順調に進捗していると考えられる。また、電気生理学的手法による様々な評価法や、Default Mode Network の Functional connectivity、を評価するためのプログラムが開発されたことも、今後症例数を更に増やしてデータ解析を行っていく上で重要なステップであると考えられる。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono K, Nakamura A, Yoshiyama K, Kinkori T, Bundo M, Kato T, Ito K:  
The effect of musical experience on hemispheric lateralization in musical feature processing.  
Neurosci Lett. 496(2):141-5, 2011.
- 2) 森明子、小長谷陽子、齊藤千晶、中村昭範:  
「いきいきリハビリ」と「ここにこリハ」.  
認知症ケア最前線, 30: 12-19, 2011

2. 学会発表

- 1) Nakamura A:  
Investigation for Possible Electrophysiological Biomarkers of Alzheimer's Disease.  
Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Salt Lake City, April 27, 2011.
- 2) Nakamura A:  
MEG Studies in Autism Spectrum Disorders.  
1st Utah MEG Symposium: MEG and Challenges of Modern Neuroscience, Salt Lake City, April 29, 2011.
- 3) Kato T, Ito K, Fujiwara K, Yamada T, Nakamura A, and SEAD-J Study Group:  
Prediction of conversion from amnesic MCI to Alzheimer's disease using principal component analysis of FDG PET.  
58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM 2011), San Antonio, Texas, USA, June 6(4-8), 2011
- 4) Kato T, Ito K, Hatano K, Fujiwara K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Hattori H, Miura H, Okamura N, Yanai K:  
Relationship between cerebral glucose metabolism and [C-11]BF-227 accumulation in the stages from cognitively normal to amnesic MCI.  
Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011.
- 5) Bundo M, Kato T, Hatano K, Nakamura A, Ito K:  
Evaluation of nigrostriatal function in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) using 18F-DOPA PET

- Hydrocephalus 2011, Sep. 4-7, 2011, Rigshospitalet (Copenhagen University Hospital), Copenhagen, Denmark
- 6) Nakamura A:  
MEG, from basic research to clinical application.  
Invited lecture at Chang Gung University, Taiwan, September 23, 2011.
- 7) Kato S, Nakamura A, Yoshiyama K, Ono K, Kato T, Ito K, Iwata N, Sugiyama T:  
Detailed spatiotemporal profiles of somatosensory information processing in autism spectrum disorders as revealed by MEG.  
International Meeting for Autism Research (IMFAR 2011), May 12-14, 2011, Manchester, USA
- 8) 中村昭範、齊藤千晶、長屋政博、井上豊子、小長谷陽子:  
非言語性コミュニケーションシグナルを積極的に用いた認知症のリハビリテーション.  
第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 年 5 月 18 日, 名古屋
- 9) 齊藤千晶、中村昭範、長屋政博、井上豊子、小長谷陽子:  
認知症高齢者への非言語性シグナルを用いたリハビリテーションプログラムの開発と評価.  
第 12 回日本認知症ケア学会大会, 2011 年 9 月 25 日, 横浜
- 10) 加藤隆司、伊藤健吾、篠野健太郎、藤原謙、中村昭範、三浦久幸、服部英幸、新畑 豊、鷺見幸彦、岡村信行、谷内一彦、もの忘れ外来グループ:  
[C-11]BF-227 集積と脳糖代謝変動の関係: 認知機能正常から健忘型 MCI まで.  
第 30 回認知症学会学術集会, 2011 年 11 月 11-13(11)日, タワーホール船堀, 東京
- 11) 鷺見幸彦、武田章敬、中村昭範、渡辺浩:  
ポータルサイト「認知症サポート医ネットワーク」の創設.  
第 30 回認知症学会学術集会, 2011 年 11 月 11-13(12)日, タワーホール船堀, 東京
- 12) 中村昭範、吉山顕次、Diers Kersten、加藤隆司、服部英幸、文堂昌彦、伊藤健吾:  
自発脳磁図を用いた脳内ネットワーク機能評価によるアルツハイマー病補助診断の可能性.  
第 30 回認知症学会学術集会, 2011 年 11 月 11-13(12)日, タワーホール船堀, 東京
- 13) 中村昭範、齊藤千晶、小長谷陽子:  
認知症高齢者に対する非言語性コミュニケーションシグナルリハビリ ～にこここりハの紹介～.  
認知症介護研究・研修大府センター平成 22 年度研究成果報告会, 名古屋, 6 月 20 日, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし