

## 2021 年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部 内科学講座 内科学第三

氏名 長井 篤

### 1. 研究テーマ

脳卒中と認知症の危険因子および予知・予防に関する研究

### 2. 研究者氏名

長井 篤、三瀧真悟、高村真広、安部哲史、濱田智津子、金井由貴枝、岩佐憲一、  
有竹洵、加藤芳恵、小野田慶一、谷戸正樹、石田 学

### 3. 研究概要

背景

これまで脳ドックデータを使用して、脳卒中や認知症の危険因子の解析を行ってきた。アルツハイマー病（AD）は進行性の神経変性疾患で、認知症の原因疾患として最も多いが、近年その発症や進展に動脈硬化が密接に関与することがわかってきた。脳血管リスクと認知機能の関連性を明らかにしていくことが重要である。アパシーは、

興味や意欲の低下した状態で、健常成人にもみられるが、脳血管障害や認知症疾患などの神経疾患でしばしば認められ、アパシーを基盤とした社会活動低下などが認知症を助長することが知られている。認知症の予防や進行抑制にアパシーの機序を明らかにしていくことは重要と思われる。テーマ1として、脳ドック受検者を対象として、安静時機能的MRI（fMRI: functional MRI）を用いてアパシーの脳回路の結合性について検討した。

認知機能障害が進行する前段階として軽度認知機能障害（mild cognitive impairment : MCI）のステージがあるが、進行抑制の介入を行うためには、より早期のMCIの時点で進行するかどうかを判定できることが重要と考え、我々は認知症の予知が可能なMRIによる測定システムを開発した。このシステムは生存分析と深層学習を組み合わせて、認知機能障害に影響を及ぼす脳萎縮部位のパターンについて検討し、健常者及びMCIがADに進行する時期とその時点での確率を予測するものである。今後、このシステムを実際の脳ドック受検者で検証し、より有用性を増すべく改良を加えていく必要がある。今回テーマ2では、過去データに基づき縦断的検討を行った。

#### 4. 研究テーマ 1：アパシーと脳回路の機能的結合変化について

##### 方法

これまでの疾患群における知見から、アパシーは前頭基底核回路における前頭葉、または基底核の解剖学的、機能的変化と関連があると報告されている。このシステムの調整を行う認知的な働きをしているのが、前部帯状回、腹側線条体を中心としたシステムで、この領域はドパミンが重要な調整因子であるとされている。アパシーには前頭基底核回路の機能不全が関連していると思われるが、健常高齢者で調べた研究は少なく、今回、想定されている前頭基底核の意欲に関する機能的ネットワークの評価のため、安静時 fMRI を用いた。

被検者は、ヘルスサイエンスセンター島根の脳ドック参加者から募り、そこでのデータのうち、インフォームドコンセントを得られた合計 350 名のアパシーレベル、病歴、神経心理学検査、安静時 fMRI を評価した。アパシーレベルはアパシースケールを用いて評価した。アパシー群、ノンアパシー群ともに、年齢、性別、学歴、各種認知機能検査に差はなかった。うつの指標である SDS は、アパシー群で高い、つまりより抑うつ傾向がある結果であった（表 1）。

表1. 参加者の背景データ

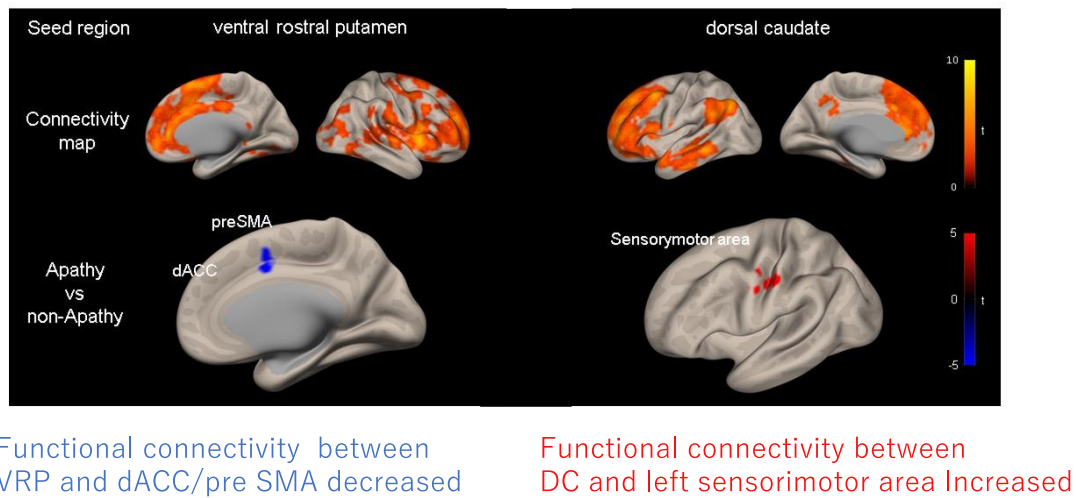
	Apathy	Non-apathy	Statistics <sup>※</sup>
n	18	18	-
Age	63.7 (3.0)	64.8 (3.0)	0.276
Sex (female)	7	9	0.738
Education (years)	12.2 (2.0)	13.4 (2.9)	0.148
Mini-mental state Examination	28.3 (1.7)	28.9 (1.4)	0.302
Frontal Assessment Battery	15.9 (1.8)	16.4 (1.3)	0.309
Kohs Block Design Test	99.1 (19.9)	105 (13.9)	0.277
Apathy scale	19.2 (2.1)	2.6 (1.7)	<0.001
Self-rating depression scale	38.6 (5.0)	28.2 (5.1)	<0.001

※p-value

## 結果

参加者 36 人全員を平均した、6 つの ROI のそれぞれの機能的結合をみると、以前の研究と同様に、上腹側線条体や下腹側線条体など腹側の線条体ほど前頭葉眼窩面内側との結合が強い傾向を認めた。アパシー群に対し、非アパシー群では、VRP（腹側吻側被殻）と右の背側前部帯状回、前補足運動野の結合が低下しており、一方で、背側の尾状核と感覚運動領域との結合は上昇がみられた（図 1）。

図1. アパシー群と非アパシー群における機能的結合の差異



#### 考察

本研究で、アパシーをもつ健常高齢者における前頭基底核回路の変化について、安静時 fMRI を用いて調べたところ、情動と認知に関連する前頭基底核回路、また基底核内の腹側、背側領域の機能的結合の低下を認め、健常高齢者のアパシーでは、前頭基底核回路内の結合のバランスが変化していることが考えられた。疾患群同様、前頭基底核回路間での相互作用や組織の変化、異常が正常加齢に伴うアパシーの神経基盤としても想定される。また、これまでアパシーと補足運動野の関連は言われてきたが、今回の研究で安静時 fMRI の研究で前補足運動野が実際にアパシーのネットワーク内で機能低下している結果を示すことができた。本研究は横断的研究でありアパシーが将来的な認知症や虚血性脳病変と関連するかどうかを調査するには縦断的研究が必要であることが課題としてあげられ、さらに研究を発展させる必要がある。

## 5. 研究テーマ 2：人工知能を用いた認知症進行予知の検証

### 方法

本研究を継続して行う中、アルツハイマー病(AD)に特有な脳萎縮部位のパターンを人工知能に学習させることで、健常者及び MCI が AD に進行する時期とその時点での確率を予測するシステムを開発した。本年度は、画像からアルツハイマー病の発症時期を予測する診断補助プログラムの性能を脳ドック被検者を対象に評価することを目的として研究を遂行した。

2015 年 1 月以降に脳ドックを 2 回以上受検した 100 名(平均年齢  $63.2 \pm 11.4$  才)を対象として、初回受検時の MRI 画像からアルツハイマー病発症時期を予測する深層生存分析モデル(DSA)によって層別化し、岡部式簡易知的評価尺度を主要評価項目として当該モデルの性能を評価した。

対象者の初回検査時の脳 MRI 画像(3D-T1 強調画像)から、深層生存分析を用いて認知症の発症リスクを算出した。MRI 撮像から 3 年後のスコア(DSA)を用いて、対象群を高リスク( $DSA \geq 0.6$ )、中リスク( $0.25 \leq DSA < 0.6$ )、低リスク( $DSA < 0.25$ )の 3

群に層別化した（表 2）。

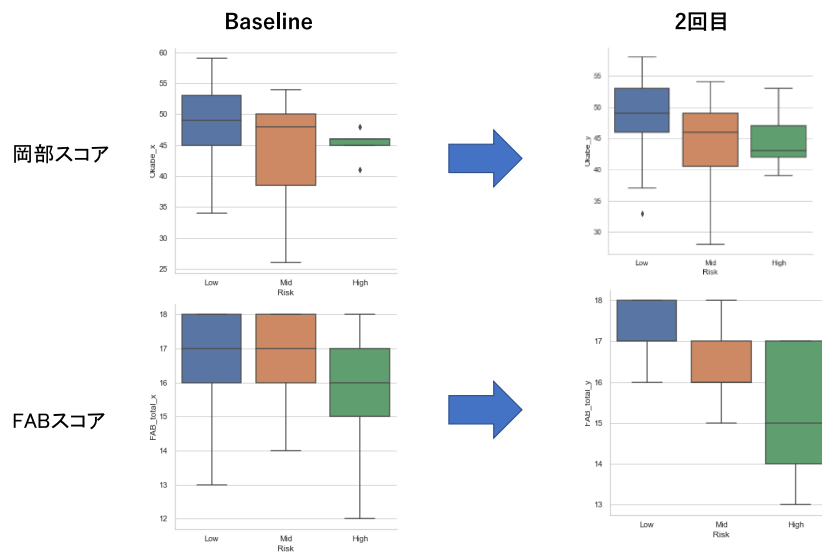
表2. 深層生存分析(DSA)モデルによる層別化

Group	Low	Mid	High
N	73	22	5
Age	61.4 ± 11.8	66.6 ± 8.9	74.4 ± 6.7
Sex (Male: Female)	53: 20	14: 8	3: 2
Okabe 1 <sup>st</sup>	48.7 ± 5.9	44.7 ± 7.6	45.2 ± 6.7
Okabe 2 <sup>nd</sup>	49.0 ± 5.4	44.8 ± 6.3	44.8 ± 5.4
Okabe Diff. (2 <sup>nd</sup> - 1 <sup>st</sup> )	0.3 (p=0.55)	0.1 (p=0.95)	-0.4 (p=0.89)
FAB 1 <sup>st</sup>	16.8 ± 1.2	16.6 ± 1.6	15.6 ± 2.3
FAB 2 <sup>nd</sup>	16.9 ± 1.9	16.5 ± 1.1	15.2 ± 1.7
FAB Diff. (2 <sup>nd</sup> - 1 <sup>st</sup> )	0.1 (p=0.55)	-0.1 (p=)	-0.4 (p=0.89)
Interval (year)	3.2 ± 1.1	3.6 ± 0.8	3.0 ± 1.1

## 結果と考察

DSA によって算出された認知症発症リスクから対象群を低、中、高の 3 群に層別化したところ、岡部式簡易知的評価尺度の平均点はそれぞれ 48.7 ± 5.9、44.7 ± 7.6、45.2 ± 2.6、FAB の平均点は 16.8 ± 1.2、16.6 ± 1.6、15.6 ± 2.3 であった。平均 3.3 年後の検査では岡部式については高リスク群においてのみ低下し、FAB は中リスク、低リスク群で低下したが、いずれも有意差は見られなかった（図 2）。MR 画像を DSA で解析することにより、将来の認知機能の低下を予測できる可能性が示唆されたが、今後さらなる検討が必要である。

図2. 層別化群別岡部・FABスコアの推移



学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

【論文】

- 1) Garu A, Yano S, Sheikh AM, Aorigele Yu, Okuyama K, Takeda M, Kohno K, Yamasaki M, Isomura M, Nabika T, Nagai A: Effect of multimorbidity on fragility fractures in community-dwelling older adults: Shimane CoHRE Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 2021
- 2) Garu A, Nitta E, Yoshida Y, Yata E, Tsunematsu A, Araki T, Nagai A, Yano S: Does overnight duty affect vascular endothelial function. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21, 2021
- 3) Hamada C, Kawagoe T, Takamura M, Nagai A, Yamaguchi S, Onoda K: Altered resting-state functional connectivity of the frontal-striatal circuit in elderly with apathy. *PloS one* 2021, 16:e0261334.
- 4) Kadota K, Onoda K, Abe S, Hamada C, Mitaki S, Oguro H, Nagai A, Kitagaki H, Yamaguchi S: Multiscale Entropy of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Differentiates Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy. *Life (Basel)* 2021, 11.
- 5) Mizuhara R, Mitaki S, Takamura M, Abe S, Onoda K, Yamaguchi S, Nagai A: Pulse pressure is associated with cognitive performance in Japanese non-demented population: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2022, 22:137.

【学会】

- 1) 三瀧真悟, 長井 篤, 山口修平: 無症候性脳病変の意義とその管理. 第46回日本脳卒中学会総会学術集会, 福岡, 2021.3.11



- 2) 伊藤芳恵：物忘れ外来受診者における内側側頭葉萎縮と血清葉酸値との関連. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
- 3) Mitaki S : Proteomic analysis of serum-derived exosomal proteins associated with new-onset of ischemic stroke. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.20
- 4) 岩佐憲一, 小野田慶一, 高吉宏幸, 長井 篤, 山口修平：MRI における無症候性脳病変を用いた主に脳小血管病に関連する脳卒中発症リスクスコアの開発. 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢, 2021.6.25
- 5) 石田 学, 長井 篤：構造 MRI 画像（3D-T1 強調画像）を用いたヒトの脳内アミロイド  $\beta$  蓄積のプレスクリーニング方法. 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢, 2021.6.26
- 6) 石田 学, 高村真広, 黒田陽子, 中本恭太郎, 六信志織, 別府雪乃, 西本尚弘, 中村俊晶, 野津良幸, 野津孝行, 三瀧真悟, 長井 篤：運動を伴う二重課題介入による MCI 高齢者の記憶機能改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会, 東京, 2021.11.26

**【講演】**

- 1) 長井 篤：脳血管疾患の病態から見たアルツハイマー病/パーキンソン病治療について. 第 109 回京滋神経セミナー, 京都, 2021.10.15