

## 平成 24 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 山口修平

### 1. 研究テーマ

脳卒中と認知機能障害の発症機序と予防に関する研究

### 2. 研究者氏名

山口修平、小野田慶一、石原正樹、小黒浩明、山口拓也、三瀧真悟、中川知憲、高吉宏幸

### 研究内容

加齢に伴う認知機能変化と脳内機能的結合性の関連について

#### はじめに

記憶、注意、情動など様々な脳機能が加齢に影響を受けることはよく知られている。その基盤として神経細胞や神経線維の変性に伴う脳の萎縮と脳各部位を連絡するネットワークの機能低下が関与すると考えられる。最近、安静時の局所脳血流の低周波変動を測定し、脳内各部位の変動の相関を計算することで部位間の機能的結合性を評価することが可能となった。すなわち神経ネットワークを構成する部位間では血流変動が高い相関を示し、これまでに知られている機能解剖学的知見とよく一致することが知られている。仮説を必要とせずにこのネットワークを抽出する方法の一つに独立成分分析がある。この手法で抽出される脳内ネットワークの中で最も強い結合を示すものとして、デフォルトモードネットワーク (DMN) がある<sup>1)</sup>。このネットワークは認知活動を行っていないときに最も活動が強くなるネットワークとして見いだされた。それを構成する脳内部位は、内側前頭前野、後部帯状回、頭頂葉が主体で、側頭葉内側部を含むとする報告もある。このネットワークの結合性は加齢と共に低下し、さらに結合性が認知機能成績と相関する事が報告されている<sup>2)</sup>。グラフ理論を用いた解析によると、脳全体のネットワーク効率の加齢性低下が報告されている<sup>3)</sup>。従って DMN だけでなく他の安静時ネットワークも加齢の影響を受け、それが加齢性の認知機能低下と関連する可能性が考えられる。これまでも加齢とネットワーク結合性の関連についてはいくつかの報告があるが、

その多くは若年と高齢の二群比較であり、対象者の数も十分ではない。本研究では脳ドック参加者を対象として、多数例で加齢とネットワーク結合性の関連について検討し、さらに認知機能との関連についても検討した。

## 方法

ヘルスサイエンスセンター島根の脳ドックを受検した73名(男性43名、女性30名、36~86歳、平均60.2歳)を対象とした。対象者には、認知症や脳卒中を含む神経精神疾患の既往のある者は含まれていない。全員にMRIと認知機能検査を施行し、MRIで白質病変が強いものや脳萎縮が見られるものは対象から除外した。認知機能検査は、Mini-mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、コース立方体検査、語想起検査(音韻性および意味性)を行った。

MRIの撮像はSiemens AG 1.5 T scannerを用いて、通常脳ドックに必要な画像の撮像を行った後、T2\*強調 gradient-echo法で5分間の安静時機能的MRI(rs-fMRI)撮像を行った。被験者には、撮像中は閉眼覚醒状態を維持するように求めた。その後、T1強調画像により構造画像の撮像を行った。

機能的結合性を計算する際に問題となるのが、脳の萎縮である。これを補正するためにDARTEL法(diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra)<sup>4)</sup>を用いて脳灰白質比率を計算し、標準テンプレートに適合させた。rs-fMRIの計算はSPM8により行い、血流信号変化の時間的平滑化には0.01~0.08Hzの周波数帯域のフィルターを使用した。その後、空間的独立成分分析を行い、これにより時間的空間的に独立した4次限のBOLD信号成分を抽出した。今回の解析では個人のデータを結合しグループ解析で20の独立成分を抽出した。全ての脳画像のボクセル毎に、それぞれの成分の寄与度を計算し、成分毎に寄与度の高いすなわち結合度の高い部位を決定した。そしてそれぞれのネットワーク内での結合性の強さと加齢との関連、さらに認知機能検査成績との関連を検討した。

## 結果

認知機能検査成績は、MMSE、FAB、コース立方体検査、語想起のいずれに関しても年齢と共に低下を認めた。その相関係数は、-0.36から-0.40( $P < 0.002$ )であった。

独立成分分析により抽出され、機能的意味づけが可能なネットワークを図1に示す。DMN、左前頭頭頂ネットワーク、右前頭頭頂ネットワーク、顕著性ネットワーク、視覚ネットワーク、聴覚ネットワーク、感覚運動ネットワーク、小脳ネットワークの8つが抽出された。

これらのネットワークのうち最も加齢との関連が認められたのは、両側島と前帯状回を含む顕著性ネットワークであった。図 2A に結合と年齢の関連を示す散布図を呈示した。視覚ネットワークにおいても両側海馬傍回の結合性は加齢と共に低下した(図 2B)。DMN に関しては、後部帯状回の結合性が加齢と共に低下を認めた(図 2C)。他のネットワークは年齢と有意の関連性は示さなかった。

さらにネットワーク同士の関連性についても検討した。図 3 に示すように、顕著性-視覚、顕著性-聴覚、DMN-視覚の各ネットワーク間の結合性が加齢と共に低下を認めた。他のネットワーク間の結合性に関しては、加齢の影響は認めなかった。

次に安静時ネットワーク結合性と認知機能の関連について検討した。年齢と灰白質密度を共変量として相関解析を行った。図 4 に示すように、顕著性ネットワークに含まれる左島、背側前帯状回がコース立方体検査および FAB の成績と負の相関を認めた。

## 考察

加齢に伴う認知機能の低下は脳構造および神経伝達物質の加齢性変化に基づく事が推定される。今回の研究では脳のネットワークの加齢性変化と認知機能低下に関して検討を行った。その結果、年齢は顕著性ネットワーク、視覚ネットワークそして DMN の安静時の機能的結合性をそれぞれ低下させることが示された。特に顕著性ネットワークの加齢性変化は認知機能の加齢性低下と関連する事が示唆された。

これまでの報告では、DMN 内の結合性が加齢により強く影響されることが示されている<sup>5-7)</sup>。特に後部帯状回の結合性が低下するとされる。今回の研究でも DMN の加齢性低下が認められ、さらに灰白質密度の変化を共変量にしても加齢の影響を認めたことは、結合性の低下が単に脳萎縮の影響では無いことを示している。また DMN 内の結合性だけではなく、視覚ネットワークとのネットワーク間結合度も低下する事が示された。DMN は脳ネットワークのハブとしての役割を果しているとされており<sup>8)</sup>、ハブ機能の低下が示唆された。

高齢者の認知機能との関連では DMN の加齢性変化が注目されてきたが、本研究では DMN 以外のネットワークも年齢の影響を受けることが示された。その一つが顕著性ネットワークである。このネットワークは Seeley ら<sup>9)</sup>が最初に見出したもので、生体の恒常性維持に影響を及ぼすような環境の変化や刺激を受けた場合に、その情報処理に基づいて生体の適切な適応状態を維持する役割を有している。例えば、痛みに対する情動反応<sup>10)</sup>、共感<sup>11)</sup>、社会的排斥<sup>12)</sup>などに関する生体反応に関わっている。構造的には島および前帯状回が構成部分として重要である。今回の検討ではこの顕著性ネットワークも加齢の影響で結合性は低下し、さらに視覚ネットワークおよび聴覚ネットワークとのネ

ネットワーク間結合性も低下した。このことは顕著性ネットワークが DMN と同様、脳機能への加齢の影響を理解する上で重要なネットワークであることを示している。

さらに重要な点は、前頭葉機能検査とコース立方体検査の成績が顕著性ネットワークの結合性と強い相関を示したことである。コース立方体検査は視空間能力を測定でき、前頭葉と頭頂葉の両者の機能と関連している。これまでも加齢に伴い頭葉機能検査とコース立方体検査の成績が低下することは報告されている<sup>13, 14)</sup>。しかし今回の検討でこれらの成績と強い相関を示したのは、前頭頭頂ネットワークではなく顕著性ネットワークであった。Dosenbach ら<sup>15)</sup>は二重ネットワーク仮説を提唱しており、それによると前頭頭頂ネットワークと顕著性ネットワークは互いに関連しながらそれぞれ異なる機能を担っている。前者は生体の適応制御に関わり、一方後者は適応状態の維持に関わっている。この仮説に従えば今回の結果は、顕著性ネットワークの加齢性機能低下が動機付けを含む内的恒常性の維持の障害を招き、検査成績が低下したとも考えられる。

視覚ネットワークについても今回の研究で加齢に伴う結合性の低下が認められた。特に海馬傍回との結合性に低下が明らかであった。この原因としてはまず加齢に伴う視覚情報の処理能力の低下が考えられる。さらに記憶機能の低下とも関連すると考えられる。ROI 解析で海馬傍回と後部帯状回の結合性が語想起課題の成績と相関しており、視覚ネットワークと DMN のネットワーク間結合の加齢性低下は記憶機能低下と関連すると推察される。

安静時機能的 MRI による神経機能画像検査は、加齢による神経ネットワークの障害を検出するだけでなく、認知症のタイプの識別にも使える可能性がある。アルツハイマー病や軽度認知障害では、側頭葉内側部と後部帯状回を含む DMN が早期から障害を示す事が報告されている<sup>16, 17)</sup>。そして疾患が悪化すると共に、DMN 内の前頭葉内側部や頭頂葉の結合性が低下する<sup>18)</sup>。一方、前頭側頭型認知症では顕著性ネットワークの障害が示されており、アルツハイマー病と前頭側頭型認知症の鑑別が安静時機能的 MRI で可能であることが示唆されている<sup>19)</sup>。さらにレビー小体型認知症についてもアルツハイマー病との差が指摘されている<sup>20)</sup>。安静時機能的 MRI は簡便で経済的な指標であるため、高次脳機能評価や認知症疾患の臨床に有用である可能性が高い。

## 文献

1. Raichle ME. Neuroscience. The brain's dark energy. *Science* **314**:1249-1250, 2006.
2. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*

- 18**:1856–1864, 2008.
3. Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* **3**:e17, 2007.
  4. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**:95–113, 2007.
  5. Tomasi D, Volkow ND. Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry* **17**:471, 549–458, 2012.
  6. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**:4734–4739, 2010.
  7. Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: does the method of analysis matter? *Neuroimage* **51**:280–287, 2010.
  8. Guye M, Bettus G, Bartolomei F, et al. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magma* **23**:409–421, 2010.
  9. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* **27**:2349–2356, 2007.
  10. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* **288**:1769–1772, 2000.
  11. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Ann N Y Acad Sci* **1156**:81–96, 2009.
  12. Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, et al. Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Soc Cogn Affect Neurosci* **5**:385–391, 2010.
  13. Iavarone A, Lore E, De Falco C, et al. Dysexecutive performance of healthy oldest old subjects on the Frontal Assessment Battery. *Aging Clin Exp Res* **23**:351–356, 2011.
  14. Rozencwajg P, Cherfi M, Ferrandez AM, et al. Age related differences in the strategies used by middle aged adults to solve a block design task. *Int J Aging Hum Dev* **60**:159–182, 2005.
  15. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for

- adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**:11073–11078, 2007.
16. Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage* **50**:48–55, 2010.
  17. Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**:18760–18765, 2007.
  18. Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* **256**:598–606, 2010.
  19. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* **133**:1352–1367, 2010.
  20. Galvin JE, Price JL, Yan Z, et al. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* **76**:1797–1803, 2011.

## 研究業績

### 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Onoda K. Interaction of emotion and attention systems. *Frontiers in Neuroscience*, 6: 1-2 (article 139), 2012
- 2) Onoda K, Ishihara M, Yamaguchi S. Decreased intrinsic functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11): 2186–2198, 2012
- 3) Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, Nakashima E, Katsuya T, Asano H, Isono M, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Awata N, Ohnaka K, Nokatochi M, Kitajima H, Rakugi H, Nakamura J, Ohkubo T, Imai Y, Shimamoto K, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *European Journal of Human Genetics*, 20(3): 333–340, 2012
- 4) Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Ohnaka K, Yamaguchi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: a replication study and meta-analysis with a larger sample size. *Hypertension Research*, 29 March 2012; doi:10.1038/hr.2012.43

- 5) Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yokota M, Yamamoto K, Nabika T, Shimokawa K, Nakashima E, Sugiyama T, Rakugi H, Yamaguchi S, Ogihara T, Yamori Y, Kato N. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS ONE*, 7(9): e46385, 2012
- 6) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Takayama S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics*, 12(4): 235-341, 2012
- 7) Saika R, Iijima K, Bokura H, Oguro H, Yamaguchi S. A case of meningeal carcinomatosis occurred with a 17-year disease-free interval after initial therapies for breast cancer. *Shimane Journal of Medical Science*, 28(1): 51-54, 2012
- 8) Kohno N, Nobika Y, Toyoda G, Bokura H, Nagata T, Yamaguchi S. The effect of ropinirole on apathy and depression after herpes encephalitis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 25(2): 98-102, 2012
- 9) Kohno N, Kawakami Y, Hamada C, Toyoda G, Bokura H, Yamaguchi S. A cerebral embolism associated with a left atrial myxoma that was treated with thrombolytic therapy. *Case Reports in Neurology*, 4(1): 38-42, 2012
- 10) Mitaki S, Onoda K, Ishihara M, Nabika Y, Yamaguchi S. Dysfunction of default mode network in encephalopathy with a reversible corpus callosum lesion. *Journal of the Neurological Sciences*, 317: 154-156, 2012
- 11) 小野田慶一、安部哲史、山口修平：フィードバック関連陰性電位研究の進歩 臨床神経生理学誌 40(1): 48-57, 2012
- 12) 山口修平、小黒浩明、小野田慶一、山口拓也：脳機能の老化とアンチエイジング 分子脳血管病 11(2): 47-52, 2012
- 13) 三瀧真悟、山口修平：糖尿病患者の脳画像、糖尿病、4(9): 65-70, 2012
- 14) 山口修平、小野田慶一、三瀧真悟：前頭葉機能障害、神経内科、77(5): 529-536, 2012
- 15) Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of 5 SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(1): 70-76, 2013

- 16) Onoda K, Hamano T, Nabika Y, Aoyama A, Takayoshi H, Nakagawa T, Ishihara M, Mitaki S, Yamaguchi T, Oguro H, Shiwaku K, Yamaguchi S. Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: The Cognitive Assessment for Dementia, iPad version (CADi). *Clinical Interventions in Aging*, 8: 353-360, 2013
- 17) 小黒浩明、山口修平：うつ・アパシーと認知障害の診分け方、*Modern Physician*、33(1):73-77, 2013
- 18) Kawamoto K, Onoda K, Nakashima K, Nittono H, Yamaguchi S and Ura M. Is dorsal anterior cingulate cortex activation in response to social exclusion due to expectancy violation? An fMRI study. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 4:11. doi: 10.3389/fnevo.2012.00011
- 19) Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Apathy is associated with a single-nucleotide polymorphism in a dopamine-related gene. *Neuroscience Letters*, in press
- 20) Onoda K, Ishihara M, Yamaguchi S. Aging effects on functional connectivity within and between resting-state networks. *Proceeding of the 2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, in press
- 21) Mitaki S, Yamaguchi S. Efficacy of T2\*-weighted gradient-echo MRI in early diagnosis of cerebral venous thrombosis with unilateral thalamic lesion. *Case Reports in Neurological Medicine*, doi: 10.1155/2013/964650. Epub 2013 Apr 4



