

## アルツハイマー型認知症の極早期では 大脳神経ネットワークが過剰に整備された状態となる

アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）では、近似記憶障害などの臨床症状の出現する前から、アミロイド- $\beta$  というたんぱく質の脳内への蓄積や大脳形態の変化などが認められることが知られており、脳神経同士のネットワークも徐々に結びつきが緩くなります。しかし、アルツハイマー型認知症の前駆期である軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）や、さらにその前の発症前段階における大脳神経ネットワークの変容について検討した研究はこれまでほとんどありません。本研究では、軽度の認知機能障害を有する高齢者を対象に、アミロイド- $\beta$  測定用 PET（陽電子放出断層撮影、Positron emission tomography）および頭部 MRI 検査を行い、アミロイド- $\beta$  蓄積と局所脳神経ネットワークとの関連について検討しました。その結果、アミロイド- $\beta$  の集積が多いほど左頭頂葉領域の脳神経ネットワークが能率的に統合されていることが明らかとなりました。

AD では、症状の進行に伴い大脳神経ネットワークも障害を受けます。一方、健常～軽度のもの忘れを自覚する程度の高齢者では、アミロイド- $\beta$  の蓄積が高いほど、頭頂葉領域などといった AD でよく障害される領域の脳神経ネットワークが効率よく統合されていることがしばしば指摘されています。本研究結果は、AD の極早期において頭頂葉領域を中心とした大脳神経ネットワークの過結合（hyperconnectivity）が生じることを示唆しており、AD の進行を診る意味で非常に重要な所見の一つになると考えられます。

### 研究代表者

筑波大学 医学医療系

新井 哲明 教授

## 研究の背景

アルツハイマー型認知症<sup>注1)</sup>は、記憶力障害や視空間認知障害などに代表される認知機能障害を呈し、職業的、社会的機能を遂行することが徐々に困難となる進行性の神経変性疾患です。臨床症状の出現する前から大脳皮質の萎縮や局所脳血流量が低下することが知られており、さらには原因の一つと考えられているアミロイド- $\beta$ というたんぱく質に関しては、臨床症状が目立つようになる十数年前から脳に蓄積し始めることも明らかになっています。こういった疾患に伴う大脳の変化により、アルツハイマー型認知症患者の大脳の神経ネットワークの働きは、健常者と比較してだいぶ脆弱となっていることが、近年の研究により分かってきました。しかし、アルツハイマー型認知症の前駆期である軽認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI)<sup>注2)</sup>や、さらにその前の発症前段階における大脳神経ネットワークの変容について検討した研究はほとんどありませんでした。そこで今回、本研究グループは、軽度の認知機能障害を有する高齢者を対象に脳画像検査を行い、アミロイド蓄積と局所脳神経ネットワークとの関連について検討を行いました。

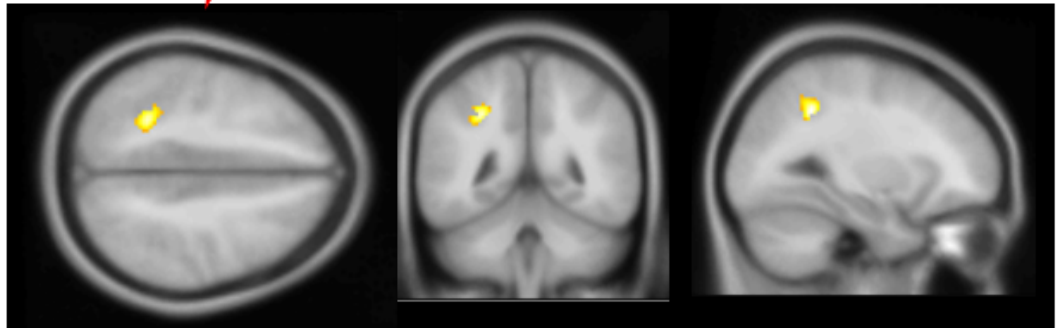
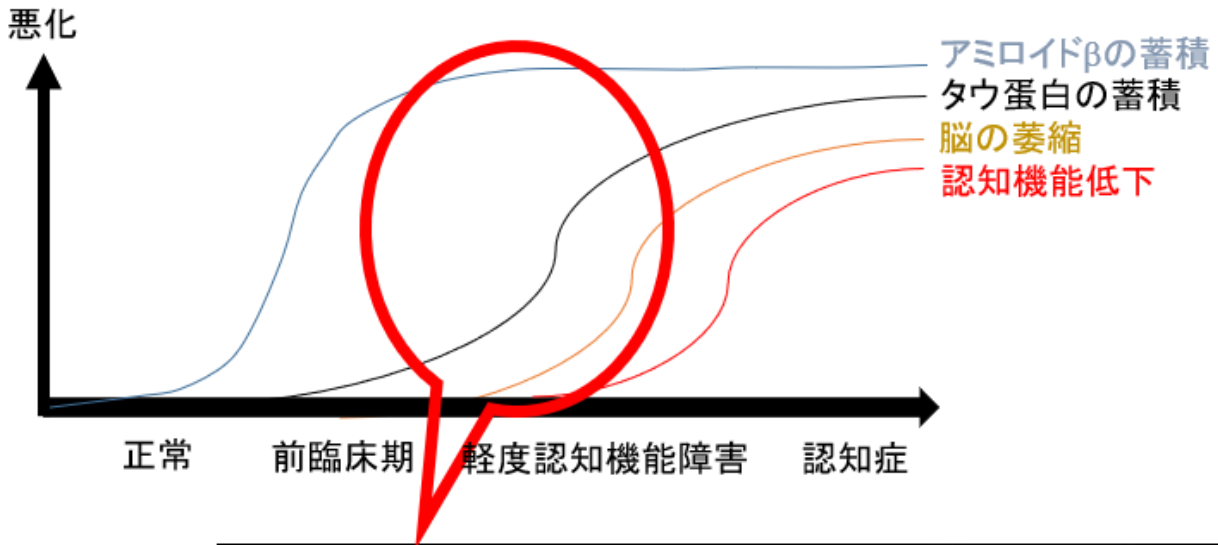
## 研究内容と成果

筑波大学附属病院物忘れ外来を受診し、主観的認知機能低下 (subjective cognitive decline: SCD)<sup>注3)</sup>から軽度認知機能障害と診断された24名 (男性9名、女性15名、平均73.2 $\pm$ 5.9歳。ミニメンタルステート検査 MMSE<sup>注4)</sup> 平均得点28.0 $\pm$ 1.8点、対象者はすべてアルツハイマー型認知症のリスク遺伝子である ApoE4 allele を保有) を対象に、PET (陽電子放出断層撮影)<sup>注5)</sup> および MRI 検査を行いました。PET 画像からアミロイドの蓄積 (平均標準化取り込み比、SUVR) を求めるとともに、得られた MRI 画像からは各被験者の様々なネットワーク指数を算出し、SUVR との関連を検討しました。その結果、全脳の SUVR とアルツハイマー型認知症でよく障害される左頭頂葉領域の媒介中心性との間に有意な正の相関がある、すなわち、アミロイドの集積が高いほど左頭頂葉領域の脳神経同士が効率よく結合していることが明らかとなりました (参考図)。

## 今後の展開

従来の研究では、健常高齢者と比較してアルツハイマー型認知症患者で媒介中心性 (betweenness centrality、ノード間の最短経路の度合いを示す指標) が低下することが示されており、アルツハイマー型認知症のような神経変性疾患では症状の進行に伴い大脳神経ネットワークの障害が顕著となることが知られていました。一方、健常高齢者や主観的認知機能低下の被験者を対象とした MRI 画像の研究では、脳内のアミロイド- $\beta$  の蓄積と、楔前部 (けつぜんぶ) や頭頂葉領域の神経ネットワークの結びつきの強さとの間の正の相関がしばしば指摘されていました。これらの知見や今回の結果は、アルツハイマー型認知症の病理の極早期において頭頂葉領域を中心とした大脳神経ネットワークが過剰に整備された状態となることを示唆しています。今後は、症例数を増やすとともに、前駆期において過剰であったネットワーク環境が疾患の進行に伴いネットワーク障害へと転じる時期を明らかにし、その時期に脳内では何が起きているかについて検討していく予定です。

## 参考図



軽度の認知機能低下を有する群ではアミロイドの集積と左頭頂葉領域の脳神経ネットワークとの間に有意な正の相関が認められた。

図 本研究における画像解析結果。

[上]アルツハイマー型認知症の進行に伴う各指標の一般的な推移。認知機能が低下したり脳が委縮する何年も前から頭の中にはアミロイド-βが蓄積し始めていることが知られている。

[下] 軽度の認知機能低下を有する群を対象にアミロイド-βの集積の程度と脳神経ネットワーク指標との関連をみた解析では、アミロイドの集積が高いほど左頭頂葉領域の脳神経ネットワークは効率よく統合されていることが明らかとなった。黄色い部分が有意な正の相関関係を認めた個所。

## 用語解説

注1) アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD)

認知症の原因として最も多い疾患。通常記憶や見当識の障害から始まり、緩徐に進行する。65歳以降の老年期に発症することが多い。脳内にアミロイドβ蛋白とタウ蛋白という2種類の蛋白が蓄積することが病態に関係すると考えられている。

注2) 軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)

物忘れなどの軽い認知機能障害の訴えが本人あるいは家族からあるが、日常生活全般には支障がない状態。その一部が認知症に移行することから、本症が認知症の前段階を示している場合がある。

注3) 主観的認知機能低下 (subjective cognitive decline: SCD)

主観的な物忘れの自覚があるが、日常生活全般には支障がない状態。その一部が軽度認知障害に移行することから、本症が軽度認知障害の前段階を示している場合がある。

注 4) ミニメンタルステート検査 (mini mental state examination: MMSE)

簡易認知機能評価尺度。記銘力や見当識について問う質問で構成されており、軽度認知障害やアルツハイマー型認知症のスクリーニング検査に用いられる。

注 5) 陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET)

放射線でラベリングされた薬剤を血管に注入し、その体内での動態をカメラで経時的に測定する検査。認知症の研究では、脳内のアミロイド- $\beta$ と結合する薬剤を用いて、脳内のアミロイドの集積量を測定する。

#### 研究資金

本研究は株式会社伊藤園からの研究費を受けて行われました。

#### 掲載論文

【題 名】 Structural brain network correlations with amyloid burden in elderly individuals at risk of Alzheimer's disease

(軽度の認知機能低下群を対象としたアミロイド集積と脳神経ネットワークの関連について)

【著者名】 Miho Ota, Yuriko Numata, Ayako Kitabatake, Eriko Tsukada, Tomohiro Kaneta, Takashi Asada, Kohji Meno, Kazuhiko Uchida, Hideaki Suzuki, Tatsumi Korenaga, Tetsuaki Arai

【掲載誌】 Psychiatry Research Neuroimaging

【掲載日】 2021 年 11 月 23 日

【DOI】 10.1016/j.psychresns.2021.111415

#### 問合わせ先

【研究に関すること】

太田 深秀 (おおた みほ)

筑波大学 医学医療系 教授

URL: <http://www.tsukuba-psychiatry.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)