

## 軽度認知障害患者の認知機能と関連した前頭前野のコリン作動性神経機能の解析

野田賀大

慶應義塾大学 医学部 精神・神経科学教室

### 【研究の背景】

本邦は、超高齢社会先進国であり、65 歳以上人口の割合を示す高齢化率は現在 27.7%を占め、約 2.6 人に 1 人が 65 歳以上、約 3.9 人に 1 人が 75 歳以上という人口構成となっている(平成 30 年版高齢社会白書:内閣府)。今後 2065 年までは本邦の高齢化率は上昇していくことが想定されている。このような状況の中、脳の加齢性変化に伴う軽度認知障害者の数は増加の一途を辿っており、簡便かつ低コストで非侵襲的な脳機能検査法の開発が求められている。現在、軽度認知障害から初期のアルツハイマー型認知症等を鑑別診断するためには、MRI 検査、SPECT 検査、アミロイド PET 検査をはじめとした高額かつ侵襲性のある画像検査に依存せざるを得ない状況があるが、これらの画像検査は、例えば、アミロイド  $\beta$  の蓄積の程度が認知機能低下と必ずしも関係していないなど、脳機能そのものを直接反映していないという限界がある。したがって、本研究の動機は、医学的問題を超えて既に社会問題になりつつある、本邦の軽度認知障害者の増加に対する科学的解決策の一つとして、非侵襲的かつ低コストの脳機能検査方法を開発し、認知機能の合理的評価方法を確立することにある。さらに、このような脳機能検査法の確立により、今後、軽度認知障害や初期認知症への移行を事前に予防する手立ての開発にも繋がる可能性がある。

### 【目 的】

本研究では、軽度認知障害者の前頭前野のコリン作動性神経生理機能を経頭蓋磁気刺激法と高精度脳波計を用いて非侵襲的に計測し、磁気刺激誘発脳波と認知機能との関連性を見出すことを目的としている。軽度認知障害者の前頭前野における神経生理機能をコリン作動性神経生理機能の観点から定量的に評価する。また前頭前野機能に関連した包括的認知機能検査を実施し、磁気刺激誘発脳波から抽出された各種神経生理指標との関係性を探索的に調べ、認知機能低下に特異的な神経生理バイオマーカーの同定を目指す。そのことによって、軽度認知障害の有無や程度を、客観的かつ非侵襲的に評価することが可能になり、高齢化に伴う認知機能低下を未然に評価することで、認知症発症の予防的モニタリングに役立てることができるのではないかと考えている。すなわち、認知機能障害の有無や程度を非侵襲的に定量化できる医学的検査法を開発することで、将来的には超高齢社会における軽度認知障害さらには認知症患者の急増といった社会問題を解決することを目指している。

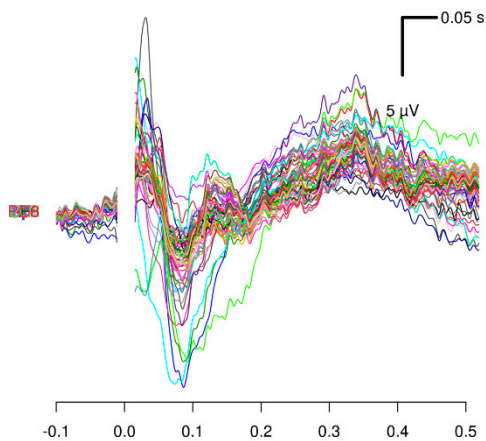
### 【方 法】

本研究計画は、本大学の倫理審査にて既に承認を得ている。65 歳以上の軽度認知障害者 15 名および年齢・性別をマッチさせた健常者 15 名をリクルートし、包括的認知機能検査と MRI 撮像、磁気刺激誘発脳波の計測実験を行う。健常者組み入れ基準は、1) 本研究に関する同意能力がある、2) 精神疾患の診断を受けていない、3) 認知機能障害がない、4) 非喫煙者、5) 薬物・アルコール等の物質依存がない、6) けいれん発作の既往がない、7) 中枢神経疾患を含む重大な身体疾患に罹患していない、8) MRI 検査の禁忌事項に該当していない、9) 向精神薬を内服していない者とし、軽度認知障害者組み入れ基準は、10) 米国精神医学会診断基準における診断基準を満たす、11) ADNI 2 の基準を満たす者とした。認知機能評価に関しては、1) Mini Mental State Examination, 2) The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological

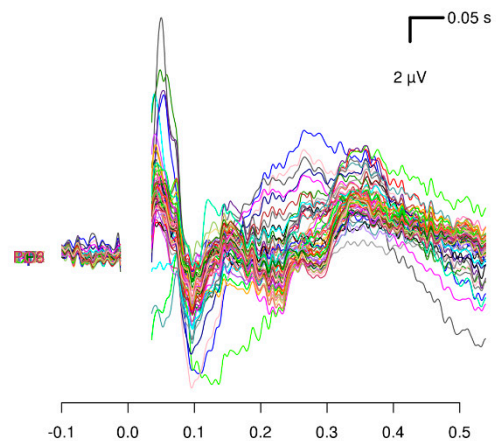
Status, 3) Letter Number Sequencing Test, 4) Stroop Neuropsychological Screening Test, 5) Trail Making Test, 6) The Executive Interview, 7) Japanese Adult Reading Test を全被験者に実施した。磁気刺激の標的部位は左背外側前頭前野とし、神経生理検査の前に MRI 撮像を行い、MRI ガイド下ニューロナビゲーションにて被験者毎に同定した。短潜時求心性抑制によるコリン作動性神経生理機能 (short latency afferent inhibition: SAI) を計測する。磁気刺激誘発脳波を抽出するために、解析ソフト R を用いて独立成分分析を行った。今後は SAI パラダイムにおける磁気刺激誘発脳波の特徴的な成分に着目し、包括的認知機能検査結果との関係性を網羅的に調べ、認知機能特異的な SAI 指標を同定する予定である。尚、背外側前頭前野を刺激部位とした TMS-EEG SAI 実験のプロトコルおよびパラメータは、報告者がトロント大学留学中に開発したものを使用した (Noda et al., 2016)。

## 【結 果】

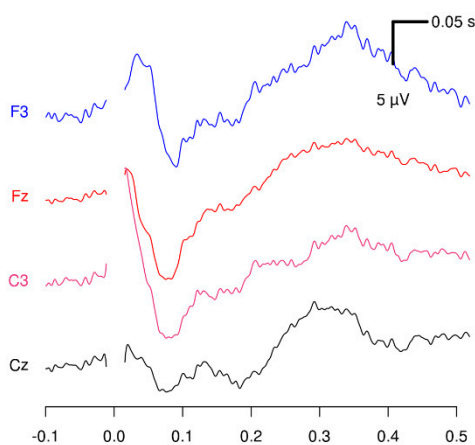
現在、健常被験者 6 名を組み入れ、4 名に対して左背外側前頭前野における TMS-EEG SAI 実験を実施した。プレリミナリ解析では、SAI パラダイムにおいて刺激部位において N100 成分の減弱を認め (下図下段参照)、我々の先行研究結果を再現する結果となった (Noda et al., 2016)。TMS 後 100ms 時点でのトポグラフィーでも、TMS 誘発脳波結果と同様に、SAI パラダイムではテスト刺激条件と比べ、左背側前頭前野の電位低下が小さいことが示された (次頁)。



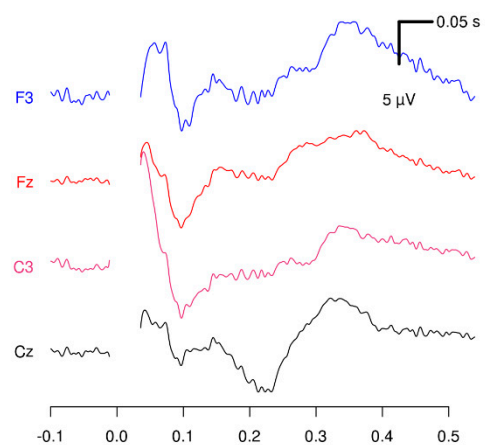
【バタフライプロット—テスト刺激条件】



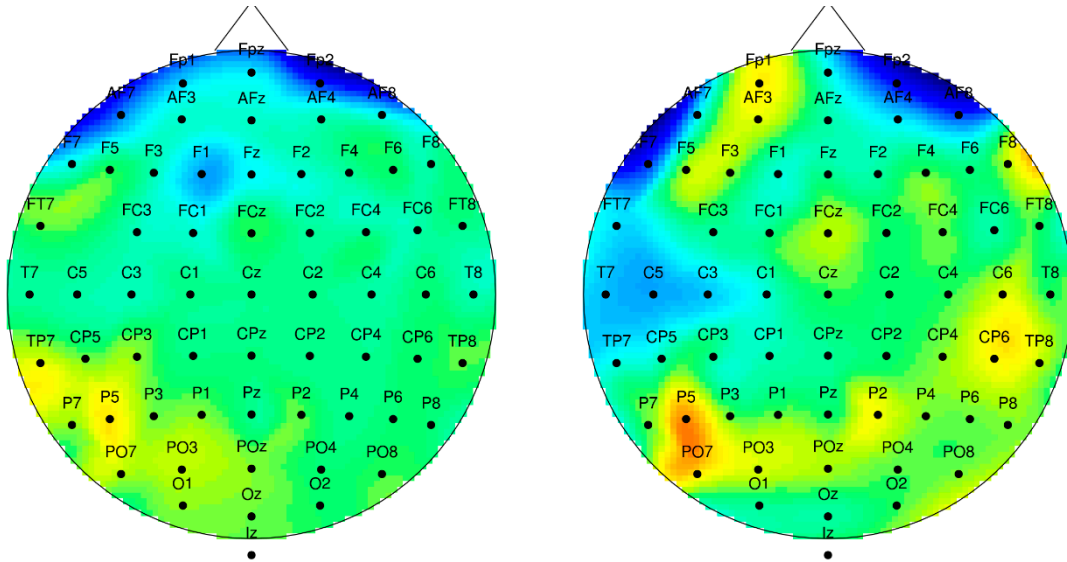
【バタフライプロット—SAI パラダイム条件】



【TMS 誘発脳波—テスト刺激条件】



【TMS 誘発脳波—SAI パラダイム条件】



【TEPトポグラフィー(100ms)ーテスト刺激条件】

【TEPトポグラフィー(100ms)ーSAIパラダイム条件】

## 【考 察】

中枢性のコリン作動性神経機能を評価できる SAI パラダイム実験において、健常者では TMS 誘発脳波の N100 成分の減弱を認め、先行研究結果と照らし合わせると、コリン作動性神経機能の賦活に伴う抑制機能が保たれている可能性が示唆された。すなわち、健常者では前頭前野におけるコリン機能が正常にはたっていることを示すことができた。現時点では被験者数がまだ少ないため、統計的に確定的な結果を示すことはできないが、今後も引き続き、健常者および軽度認知障害患者をリクルートし、TMS-EEG 実験を遂行していくことによって、軽度認知障害患者におけるコリン作動性神経機能の異常の有無、あるいは異常がある場合には、その程度について精密に評価していく予定である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究計画で用いる経頭蓋磁気刺激法と高解像度脳波計を組み合わせた神経生理指標計測法は、ヒトの前頭前野から各神経伝達物質に関連した神経生理機能を非侵襲的に計測できるという最大の特徴がある。本実験計測法は本邦の精神医学教室では当教室でしか実施されておらず、顕著な独創性と新規性がある。今後、精神医学分野では磁気刺激誘発脳波が積極的に臨床応用されていく可能性がある。超高齢社会先進国の日本においては、加齢に伴う認知機能低下によりもたらされる問題は喫緊の課題であり、これは医療の枠組みを超え社会問題にもなっている。しかしながら、現在、認知機能障害に関する神経基盤はまだ十分解明されておらず、軽度認知障害や認知症の発症を事前に予測する神経生理学的指標はまだ同定されていない。

本研究では、経頭蓋磁気刺激法を応用することで、高齢者の認知機能と密接に関連する前頭前野の神経生理機能を精密に評価し、加齢が認知機能に与える影響を神経生理学的観点から評価していくことを目的としている。本研究成果によって、高齢者の認知機能を反映した神経生理バイオマーカーを非侵襲的に計測することが可能となり、従来の神経画像検査の限界を克服することができるものと期待される。

さらに、本研究の発展性としては、認知機能と関連した神経生理バイオマーカーに加えて、各種神経伝達物質と関連した神経生理指標を組み合わせることによって、軽度認知障害だけでなく、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症をはじめとした認知症の鑑別診断補助にも応用することができる可能性があり、認知機能障害の早期発見や認知症の発症予防にも繋げていくことができるものと考えられる。延いては、超高齢社会日本における国民のメンタルヘルスの質的向上に大きく貢献できる可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Noda Y, Cash RF, Zomorodi R, Dominguez LG, Farzan F, Rajji TK, Barr MS, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. A combined TMS-EEG study of short-latency afferent inhibition in the motor and dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 2016. 116:938-48.