

厚生科学研究費補助金総合研究報告書

研究課題名：脳・神経系の老化度指標に関する研究

(H10-長寿-056)

別添 1

厚生科学研究費補助金総合研究報告書

主任研究者 佐藤昭夫
(東京都老人総合研究所)

脳・神経系の老化度指標に関する研究

佐藤昭夫（東京都老人総合研究所名誉所員）

脳・神経系の正常老化の過程を客観的に表す指標を見出すことを目的として、記憶に重要な大脳皮質および大脳辺縁系の加齢変化について、ヒトおよび動物を用いて臨床的、病理学的および基礎的に調べた。(1) 前向き記憶と遠隔記憶は加齢により低下しやすく、相貌認知、意味記憶は加齢による影響を受けにくいことが明らかになった。(2) 海馬・海馬傍回の断面積の測定により、海馬の萎縮において生理的加齢と痴呆などの病的加齢との質的相違が見出された。(3) 大脳辺縁系の扁桃核、前部帯状回 および視床背内側核はニューロン活動が認知や情動発現に重要な役割を果たすことが分かった。(4) PET 脳賦活検査を行い、歩行や手指振動刺激、咀嚼など様々な刺激による脳血流や脳代謝の増加の程度が加齢に伴い減少することが示された。(5) 大脳皮質や海馬に投射する脳内コリン作動性神経の血流調節機能が加齢と共にニコチン性Aセチルコリン受容体機能低下により減弱すること、この神経にはニューロンを保護する作用があることが明らかになった。これらの項目は脳・神経系の新しい老化度指標として有用である。

[研究組織]

- 佐藤昭夫（東京都老人総合研究所、
名誉所員）
- 板東充秋（東京都老人医療センター、
神経内科医長）
- 水谷俊雄（東京都立神経病院、
検査科部長）
- 小野武年（富山医科薬科大学医学部、
第二生理学教授）
- 千田道雄（東京都老人総合研究所、
ポジトロン医学研究室長）
- 堀田晴美（東京都老人総合研究所、
自律神経部門主任研究員）

A. 研究目的

感覚機能や運動機能の正常老化の指標がほぼ確立されているのに対し、記憶、学習、思考などの脳の高次神経機能の正常老化の指標はまだ確立されておらず、そのため病的老化との鑑別が困難な状況にある。高齢者のQuality of Life を高め、

よりよい長寿社会を築くには、高次神経機能維持が不可欠であり、そのためには、高次神経機能の正常老化の指標を確立することが急務である。本研究は、人を対象とする高次機能検査や臨床所見・病理所見と動物を用いた基礎研究との総合的な解析により、脳・神経系の正常老化の過程を客観的に表す指標を見出すことを目的として、平成8年度から平成10年度までの3年間研究を行ってきた。具体的には、(1)高次神経機能の老化度評価：神経心理学的手法を用いて健常高齢者における記憶の加齢変化の特徴を調べた(板東)。(2)加齢に伴う大脳辺縁系の形態学的変化：病理学的手法により記憶過程に重要な大脳辺縁系の形態的
正常老化の特徴を調べた(水谷)。(3)大脳辺縁系の高次機能：実験動物を用いて脳のニューロン活動を直接記録し、認知や情動に関連する大脳辺縁系機能を調べた(小野)。高次脳機能の維持に重要な脳局所血流調節について、(4) ポジトロンCTによる老化度評価：PETを用い、健常高齢者における脳血流や脳代謝反応の加齢変化の特徴を

調べた（千田）。(5)脳血流の神経性調節の老化度評価：実験動物を用いて、脳局所血流の神経性調節機序と加齢変化を調べた（堀田）。

B. 研究方法

(1) 健常高齢者および脳損傷患者を対象に、Buschke の検査を用いた前向性記憶の検査、従来の遠隔記憶検査の問題点を改善した新たな遠隔記憶検査、相貌認知検査と物品線画の認知検査を用いた視覚認知の検査を施行した。

(2) 16～102歳の健常者94名、アルツハイマー型痴呆患者52名、痴呆疾患患者33名の剖検脳の髓鞘染色標本をもとに海馬と海馬傍回の断面積と断面積比を計測し、その結果と病理組織学所見から疾病と健常者の萎縮の違いを調べた。

(3) 情動発現における大脳辺縁系の役割を解明するため、ラット視床背内側核、サル前部帯状回、扁桃体からニューロン活動を記録し、外界の各種感覚刺激の意味認知およびそれに基づく行動に対するニューロンの応答様式を解析した。

(4) 20歳代から80歳代の健常人を対象に、PET脳賦活検査法を用いて、手指振動刺激やガム咀嚼による局所脳血流の増加を酸素-15標識水で測定した。歩行による局所脳糖代謝の増加をフッ素-18標識フロデオキシグルコース（FDG）で測定した。安静時と刺激時を比較して賦活部位をMRI上で同定し、賦活の大きさの加齢変化を検討した。

(5) 成熟および老齢ラットを用いて、前脳基底部から大脳皮質や海馬に投射するコリン作動性神経の電気刺激やニコチン性アセチルコリン受容体刺激を行い、大脳皮質や海馬でのアセチルコリン放出量、局所血流の反応とその加齢変化およびニューロン保護作用について調べた。

C. 研究結果

(1) Buschkeの検査のいずれの成績も低下していた。多くの intrusion error がある例や priming の効

果が大きい例があり、脳損傷例と鑑別が困難なことがあった。社会的出来事に関する遠隔記憶は、年齢が高くなると検査の総合得点が低下する傾向がみられた。健忘症でみられる temporal gradient は最も高齢な一例のみにみられた。相貌認知、物品線画認知の検査では年齢による差は明らかでなかった。視覚失認例では低下が明らかであった。

(2) 60歳以後、健常例の海馬と海馬傍回の断面積は減少するが、両者の断面積比は年齢と無関係に一定していた。それに対して、アルツハイマー型痴呆、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病では海馬に比べて海馬傍回の萎縮が強いために、断面積比は健常例の値より高かった。一方、無酸素脳症では海馬の萎縮が強いために、断面積比は健常例の値より低かった。このような比率の変動と病理組織学的変化は非常によく対応した。この断面積比はほとんど個人差が認められなかった。

(3) ラット視床背内側核ならびにサル前部帯状回および扁桃体からそれぞれ 510、550、および 710 個のニューロン活動を記録した。種々の報酬や嫌悪刺激と結びついた感覚刺激に対するニューロンの応答性を解析した結果、ラット視床背内側核の外側および内側部には運動学習関連ニューロンおよび報酬認知ニューロンが局在すること、サル帯状回には吻側から尾側にかけて感覚刺激の認知および情動発現、行動発現に関与するニューロンが局在すること、サル扁桃体には感覚刺激の生物学的価値評価や意味認知に関与するニューロンが存在することなどが明らかになった。

(4) 手指振動刺激では、対側の中心溝に沿った一次運動感覚野が賦活され、賦活の大きさは70歳代までは若年者と変わらなかったが80歳を超える極端な高齢者では低下する傾向があった。咀嚼運動では両側の一次運動感覚野下部から弁蓋部・島部が賦活され、賦活の大きさは弁蓋部・島部において加齢とともに低下した。歩行では小脳虫部が賦活され、加齢による賦活低下が見られた。

(5)ラットの脳内コリン作動性神経の電気刺激による大脳皮質の血流増加反応およびニコチン投与による大脳皮質および海馬の血流増加反応は、3-10ヶ月齢成熟群と23-26ヶ月齢老齢群では有意な差がなかったが、32-42ヶ月齢老齢群では成熟群の約1/3-1/5に減弱していた。脳内コリン作動性神経の電気刺激による大脳皮質ACh放出反応は老齢群においてもよく維持されていた。虚血により海馬局所血流は虚血前の5-15%まで低下するが、虚血5分前のニコチン投与により虚血による血流低下が減弱した。海馬CA1正常ニューロン数は6分虚血により虚血しない場合の1/2に減少したが、虚血前にニコチンを投与すると正常ニューロン数は虚血しない場合の2/3程度であった。

D. 考察

本研究は、大脳皮質および大脳辺縁系の高次神経機能の老化度指標を開発することを目的としている。記憶の加齢変化については、前向き記憶のstorage、保持、取り出し、および遠隔記憶が加齢により低下しやすく、相貌認知、物品線画認知については低下しにくいことが示された。

大脳辺縁系の加齢に伴う形態学的変化については、海馬の萎縮が密接な線維連絡のある海馬傍回の萎縮と連動していることを明らかにした。加齢に伴う生理的な萎縮はアルツハイマー型痴呆に伴う萎縮とは量的な違いだけでなく、質的にも違いがあることを明らかにした。加齢に伴う数量的変化は非常に個人差が大きいため指標を設定しにくい、この断面積比は形態学的指標として有用性が高く、MRI画像などに応用しうる。

ニューロン活動を記録した研究からは、扁桃体、前部帯状回および視床背内側核に感覚刺激の価値評価や意味認知に応答するニューロンが存在することが明らかになった。扁桃体、前部帯状回および視床背内側核には解剖学的に密接な相互連絡

があるので、これらの部位は情動ネットワークを形成し、感覚情報の認知から情動行動発現に至る過程で重要な役割を果たすことが示唆される。

脳血流、脳代謝に関する研究から、脳血流や代謝の増加は、刺激の種類により時期や程度に違いはあるが、一般に加齢と共に低下すると考えられる。これは、老化に伴い脳の反応性が低下することを示す。賦活部位の解剖学的位置は不変で、形態と機能の関係は高齢者でも維持されていた。

脳血流の神経性調節については、脳内コリン作動性神経による大脳皮質および海馬の血流調節機能が、ニコチン性アセチルコリン受容体の機能低下により、加齢と共に低下することを明らかにした。さらにこの脳内コリン作動性神経が虚血の際に起こる血流の著しい低下を減弱し、海馬のニューロンを保護する作用を持つことが示唆された。脳内コリン作動性神経系の加齢に伴う機能低下は、脳局所血流調節機能の低下、さらには高次神経機能の低下につながると考えられる。

E. 結論

本研究により、正常老化では、前向き記憶と遠隔記憶は老化の影響を受け、視覚認知機能は加齢の影響をあまり受けない事実が明らかになった。記憶に重要な海馬および海馬傍回は正常老化では同程度に萎縮が起こることや、大脳辺縁系が感覚刺激の価値評価に重要な役割を果たすことが示された。さらに高次神経機能維持に重要な脳局所血流、代謝に関して、手指振動刺激や歩行など各種刺激による脳血流および脳代謝賦活反応が加齢により低下しており、脳内コリン作動性神経による大脳皮質や海馬の血流調節機能の低下との関連が示唆される。さらに、脳内コリン作動性神経がニューロン保護作用を持つことが示唆された。これらの機能は高次神経機能の正常老化の新しい指標として大変有用である。

厚生科学研究費補助金研究報告書

研究課題名：脳・神経系の老化度指標に関する研究
(H10-長寿-056)

別添 2

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

別添 3

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

主任研究者 佐藤昭夫
(東京都老人総合研究所)

脳・神経系の老化度指標に関する研究

佐藤昭夫（東京都老人総合研究所名誉所員）

脳・神経系の正常老化の過程を客観的に表す指標を見出すことを目的として、記憶に重要な大脳皮質および大脳辺縁系の加齢変化について、ヒトおよび動物を用いて臨床的、病理学のおよび基礎的に調べた。(1)相貌認知および物品線画認知検査を用いて調べた視覚認知機能は健常者では50歳代から80歳代まで差が認められなかった。(2)海馬・海馬傍回の断面積の測定により、海馬の萎縮において生理的加齢と痴呆などの病的加齢との質的相違が見出された。(3)扁桃体のニューロン活動が認知や情動発現に重要な役割を果たすことが分かった。(4)FDG-PET脳賦活検査を行い、歩行による糖代謝の増加の程度が加齢に伴い減少することが明らかになった。(5)海馬に投射する前脳基底部コリン作動性神経が海馬の血流を増加させるとともにニューロンを保護する作用をもっており、この神経の機能が加齢により低下することが明らかになった。これらの項目は脳・神経系の老化度指標として有用である。

[研究組織]

- 佐藤昭夫（東京都老人総合研究所、
名誉所員）
- 板東充秋（東京都老人医療センター、
神経内科医長）
- 水谷俊雄（東京都立神経病院、
検査科部長）
- 小野武年（富山医科薬科大学医学部、
第二生理学教授）
- 千田道雄（東京都老人総合研究所、
ポジロン医学研究室長）
- 堀田晴美（東京都老人総合研究所、
自律神経部門主任研究員）

A. 研究目的

感覚機能や運動機能の正常老化の指標がほぼ確立されているのに対し、記憶、学習、思考などの脳の高次神経機能の正常老化の指標はまだ確立されておらず、そのため病的老化との鑑別が困難な状況にある。高齢者の Quality of Life を高め、よりよい長寿社会を築くには、高次神経機能維持

が不可欠であり、そのためには、高次神経機能の正常老化の指標を確立することが急務である。本研究は、人を対象とする高次機能検査や臨床所見・病理所見と動物を用いた基礎研究との総合的な解析により、脳・神経系の正常老化の過程を客観的に表す指標を見出すことを目的とする。具体的には、(1)高次神経機能の老化度評価：神経心理学的手法を用いて健常高齢者における記憶の加齢変化の特徴を調べる目的で、本年度は相貌認知と物品線画認知の検査を作成し、視覚認知機能を調べた(板東)。(2)加齢に伴う大脳辺縁系の形態学的変化：病理学的手法により記憶過程に重要な大脳辺縁系の形態的 normal 老化の特徴を調べる目的で、海馬と海馬傍回の断面積比とアルツハイマー神経原線維変化を健常高齢者とアルツハイマー型痴呆や原発性海馬変性などと対比しながら調べた(水谷)。(3)大脳辺縁系の高次機能：実験動物を用いて脳のニューロン活動を直接記録し、認知や情動に関連する大脳辺縁系機能を調べる目的で、本年度は情動発現における扁桃体の役割をニューロンレベルで解析した(小野)。さら

に、高次脳機能の維持に重要な脳局所血流調節について、(4) ポジトロン CT による老化度評価：PET を用い、健常高齢者における脳血流や脳代謝反応の加齢変化の特徴を調べる目的で、歩行による局所脳代謝の増加を測定して加齢変化を調べた(千田)。(5)脳血流の神経性調節の老化度評価：実験動物を用いて、脳局所血流の神経性調節機序とその加齢変化を調べるために、本年度は脳内コリン作動性神経による海馬の局所血流調節機能の加齢変化およびニューロン保護作用の検討を行った(堀田)。

B. 研究方法

(1)モーフィングソフトを用い、課題と同じ顔を選ぶ検査と、他の2つと異なる顔を選ぶ検査を作製した。Snodgrass and Vanderwart (1980) の標準化された画像刺激を用いて、与えられた物品線画に關係する線画を選ぶカテゴリカルマッチング検査を作製した。

(2) 16~102歳の健常例94例、アルツハイマー型痴呆52例、原発性海馬変性9例の剖検脳の髄鞘染色標本をもとに海馬と海馬傍回の断面積と断面積比を計測し、その結果と病理組織学所見を検討した。

(3)情動発現や認知・記憶における扁桃体の役割を明らかにするため、サル扁桃体からニューロン活動を記録し、外界の各種感覚刺激の意味認知およびそれに基づくレバー押し行動に対するニューロンの応答様式を解析した。

(4) 22歳から88歳の健常人14名を対象に、1週間の間隔をあけて、安静時および歩行時の2つの条件でFDG-PETによる脳糖代謝の測定を行った。歩行時の測定は、FDG投与直後より被検者に歩行をさせ、45分後からPETカメラで撮影することにより、歩行中の脳糖代謝を歩行後に測定した。

(5)麻酔した成熟および老齢ラットを用いてレーザードップラー法で海馬局所血流を測定し、ニ

コチン性アセチルコリン受容体刺激による反応とその加齢変化を調べた。次に、ニコチン性アセチルコリン受容体刺激が虚血の際の海馬局所血流反応と虚血による海馬遅発性ニューロン死に及ぼす効果を調べた。

C. 研究結果

(1)相貌認知検査は、課題と同じ顔を選ぶ検査と、他の2つと異なる顔を選ぶ検査のどちらでも、年齢による差は明らかでなかった。視覚失認例では低下が明らかであった。物品線画の認知検査でも、年齢による差は明らかでなかった。一方、視覚失認例では低下が明らかであった。

(2) 健常例では海馬および海馬傍回の断面積は加齢に伴い同様の割合で減少し、海馬/海馬傍回は一定の値を示した。アルツハイマー型痴呆では海馬傍回の断面積が海馬に比べてより高度に減少した。原発性海馬変性例では、海馬、海馬傍回ともに対照年齢に比べてやや断面積が狭い傾向がみられたが、断面積比は健常例と差はまったく認められなかった。

(3)記録した総数710個のニューロンのうち79個は視覚刺激に生物学的な価値があれば応答し、1)食物や水の摂取によりサルが満腹状態になるに従って報酬物体に対する応答が低下する、2)ヒトがサルに接近や後退するとニューロン活動が変化するが、見慣れた非食物の接近や後退では変化しないことなどが明らかになった。一方、47個はいくつかの特定物体に応答した(選択応答ニューロン)。これら選択応答ニューロン中には、顔の表情の変化や報酬を期待できる状況などに応答するニューロンが存在することが確認された。

(4)安静時と歩行時のPET画像を三次元回転平行移動により位置あわせし、MRIに重ね合わせた結果、すべての被検者において歩行により小脳虫部の糖代謝が増加した。小脳虫部の賦活程度を安静時に対する割合で表すと、20歳代の若年者で約

40%の賦活が見られたが、80歳代の高齢者では約20%と低く、加齢による賦活の低下が見られた。

(5) 3-10ヶ月齢成熟ラットではニコチン30-100 µg/kg 静脈内投与により血圧に依存せずに海馬局所血流が投与前の120-140%に増加し、30分程度持続した。23-26ヶ月齢老齢群では成熟群と同程度の反応が観察されたが、32-42ヶ月齢老齢群では反応が著しく減弱した。虚血により海馬局所血流は虚血前の5-15%まで低下するが、虚血5分前のニコチン投与により虚血による血流低下が減弱した。海馬CA1正常ニューロン数は6分虚血により正常の半分まで減少したが、虚血前にニコチンを投与すると正常の2/3程度となり、ニコチン非投与より有意に多かった。

D. 考察

本研究は、大脳皮質および大脳辺縁系の高次神経機能の老化度指標を開発することを目的としている。本年度は健常高齢者の視覚認知機能を調べた。今回作成した相貌認知検査は、右半球機能を反映した、視覚認知の入力側の機能をみる、画像的に複雑な検査である。物品認知検査は、左半球機能を反映した、視覚認知の入力から意味記憶までをみる、画像的に単純な検査である。いずれの検査も加齢での低下はなく、視覚認知機能は老化による影響が少ないと考えられる。

記憶を担う海馬および海馬傍回の断面積は加齢に伴い減少するが、生理的加齢では海馬と海馬傍回がほぼ同様の割合で萎縮するのに対し、アルツハイマー型痴呆では海馬と海馬傍回の萎縮程度が異なっていた。アルツハイマー神経原線維変化が海馬だけに限局して出現する原発性海馬変性で海馬と海馬傍回が同様の割合で萎縮しており、アルツハイマー神経原線維変化が断面積比に直接影響を与えるとは言えないことが示された。

脳ニューロン活動を記録した研究からは、扁桃体が感覚刺激の価値評価に重要な役割を果たす

ことが示された。これらのニューロンはヒトの接近や後退、あるいは報酬を期待できる状況に応じて活動が変化したことから、扁桃体は海馬体や前頭葉との相互連絡により空間情報や文脈に関する情報を受けて総合的に感覚刺激の価値評価や意味認知を行うと考えられる。

脳血流、脳代謝に関する研究からは、歩行により、平衡覚との結びつきが強く躯幹のバランスに関与すると言われる小脳虫部が賦活されることが示された。加齢に伴う賦活の程度の低下は老化に伴う脳の反応性の低下を示唆している。

脳血流の神経性調節については、昨年度までに脳内コリン作動性神経による大脳皮質血流調節機能が、ニコチン性アセチルコリン受容体の機能低下により、加齢と共に低下することを明らかにしたが、本年度は海馬でもニコチン性アセチルコリン受容体機能が加齢により低下する事実を明らかにした。さらにこの脳内コリン作動性神経が虚血の際に起こる血流の著しい低下を減弱し、海馬のニューロンを保護する作用を持つことが示唆された。脳内コリン作動性神経系の加齢に伴う機能低下は、脳局所血流調節機能の低下、さらには高次神経機能の低下につながると考えられる。

E. 結論

本研究により、正常老化では視覚認知機能はあまり低下しない事実が明らかになった。記憶に重要な海馬および海馬傍回は正常老化では同程度に萎縮が起こることや、扁桃体が感覚刺激の価値評価に重要な役割を果たすことが示された。さらに高次神経機能維持に重要な脳局所血流や代謝に関して、歩行による脳代謝賦活反応および脳内コリン作動性神経による海馬の血流調節機能が加齢により低下することや、脳内コリン作動性神経がニューロン保護作用を持つことが示唆された。これらの機能は高次神経機能の正常老化の指標として有用である。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

老化度評価のための生理的指標の開発に関する研究

分担研究者 板東充秋（都立老人医療センター神経内科医長）

研究要旨

ヒトにおける大脳辺縁系の高次神経機能評価のため、相貌認知に関する神経心理学的検査と物品線画の認知検査を作製し、健常高齢者、脳損傷者に施行して、加齢の影響をみた。その結果、相貌認知検査、物品線画の認知検査のいずれも、年齢による差は明らかでなかった。一方、視覚失認例では、低下が明らかであった。従って、視覚認知機能は、どちらの半球に優位性があっても、画像的に複雑なものでも、また、視覚的意味記憶に関するものでも、年齢による影響は少ないと考えられる。

A. 研究目的

ヒトにおける大脳辺縁系の高次神経機能のうち、1) 情動の検討のために、まず、相貌認知に関する神経心理学的検査を新たに作製し、2) いわゆる意味記憶の検査として、物品線画の認知検査を作製し、健常高齢者、脳損傷者に施行して、加齢の影響をみた。

B. 研究方法

対象 50歳台から80歳台までの正常者11名で、50歳台が1名、60歳台が3名、70歳台が2名、80歳台が3名である。また、比較のため、左後頭葉梗塞により、純粋失読と中等度の視覚失認を呈した症例（年齢83歳）も検査した。

検査方法

1. 相貌認知検査

両親の顔からモーフィングして子供の顔を作る市販のソフトを用い、二つの顔から、それぞれの顔に近い子供の顔と、その中間の顔との、相互に類似した3種類の顔を合成し、以下に述べる2つの相貌認知検査を作製した。

1) 相貌認知検査1：それぞれの顔に

近い子供の顔と中間の顔からなる3つの選択肢から、課題と同じ顔を選ぶマッチング検査 24試行

2) 相貌認知検査2：一方の顔に近い子供の顔2つと他方の顔に近い子供の顔1つからなる3つの選択肢から、他の2つと異なる顔を選ぶ odd-out の検査 12試行

2. 物品線画の認知検査

Snodgrass and Vanderwart (1980) は、心理実験に使用する画像刺激260枚の命名一致度、イメージ一致度、親和度、描画の複雑さを健常者について計測し標準化した。この標準画像刺激のうち日本人にも適当なものを選んで、西本と安田 (1982) が日本人について標準化した。これらの画像刺激を用いて、与えられた物品線画に関係する線画を3つの選択肢から選ぶカテゴリカルマッチング検査を作製した。例題を図1に示す。最上段の刺激にもっとも関係の深い対象を下の3つの選択肢の中から選んでもらう。例題では、金槌が正解となる。試行数は、39試行で、西本と安田のデータに従い、選択肢の

複雑度に関して、できるだけ近いものを用いた。

C. 研究結果

1. 相貌認知検査1と2の成績を、それぞれ、図2、図3に示す。両検査とも、年齢による差は明らかでなかった。一方、視覚失認例では、同年齢の80歳台に比較しても低下が明らかであった。

2. 物品線画の認知検査の成績を図4に示す。

この検査でも、年齢による差は明らかでなかった。ただし、正常者では、成績が満点の者もあり、いわゆる天井効果の可能性も否定できない。一方、視覚失認例では、低下が明らかであった。

D. 考察

神経心理学において、相貌失認では、自分の家族などの既知相貌が障害されるが、通常、未知相貌の認知も障害され、むしろ、今回採用したような未知相貌を用いた認知検査が診断には敏感である。

相貌失認、物品の視覚認知が障害される視覚失認とも、両側後頭側頭葉病変で起きることが多い。しかし、相貌失認は右一側病変例が、視覚失認は、左一側病変例が報告されている。従って、相貌認知は、右半球機能、物品認知は、左半球機能に、より依存的事であることが想定される。

物品認知検査は、物品認知の視覚入力側の機能といわゆる意味記憶の双方に関わる検査であるが、今回の相貌認知検査は、既知相貌を用いないので、意味記憶よりも、より入力側の機能に関する検査と考えられる。

また、検査刺激の複雑さからみると、相貌認知検査は、色彩や濃淡が豊かである点で画像的に複雑であり、物品認知検査は、線画であり、

より単純といえる。

従って、今回作製した相貌認知検査は、相貌に関する、右半球機能をより反映した、視覚認知のより入力側の機能をみた、画像的に、より複雑な検査で、物品認知検査は、物品に関する、左半球機能を、より反映した、視覚認知の入力から意味記憶までをみる、画像的に、より単純な検査といえる。このように対立する点の多い両検査のいずれも、年齢による低下はみられなかった。視覚認知機能は、以前の研究でみた一般知能と同様に、どちらの半球に関しても、年齢による影響が少ないと考えられる。

相貌認知を評価する検査を作製したので、今後は、この画像刺激に表情をつけた刺激をモーフティングにより作製し、大脳辺縁系の高次神経機能の一つと考えられる情動に対して、表情認知の検査を開発する予定である。

E. 結論

- 1) 相貌認知に関する神経心理学的検査と、物品線画の認知検査を新たに作製し、健常高齢者、脳損傷者に施行して、加齢の影響をみた。
- 2) 相貌認知検査、物品線画の認知検査のいずれも、年齢による差は明らかでなかった。一方、視覚失認例では、低下が明らかであった。
- 3) 視覚認知機能は、どちらの半球に関しても、画像的に単純でも複雑でも、また、視覚の入力面に近いものでも視覚的意味記憶を必要とするものでも、年齢による影響が少ないと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

板東充秋：高次機能のリハビリテーション。

In 神経疾患のリハビリテーション (平井俊策、
江藤文夫編). 南山堂、1997, p215-244.

2. 学会発表

板東充秋、栗崎博司、新藤直子：モーフィン
グソフトを用いた顔の異同判断検査の作成. 第
39回日本神経学会総会 (京都)、1998. 5. 20

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1 物品線画の認知検査

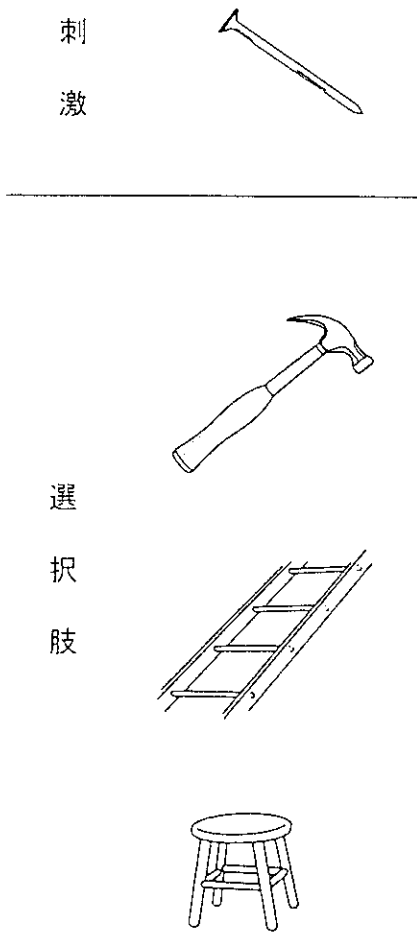


図2 相貌認知検査1と年齢

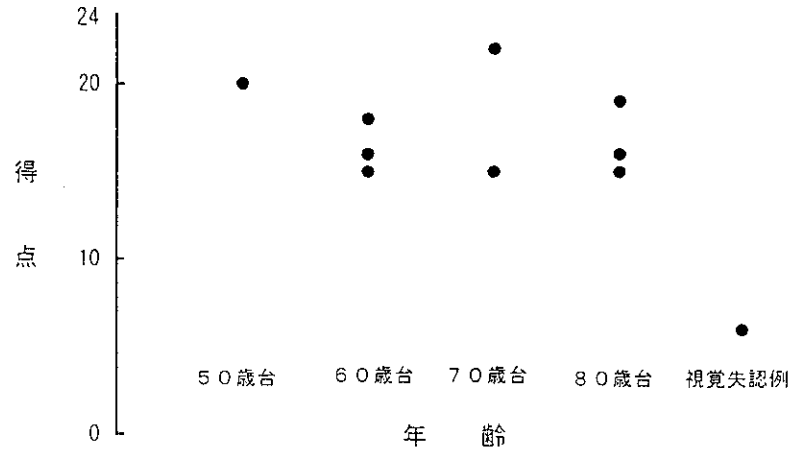


図3 相貌認知検査2と年齢

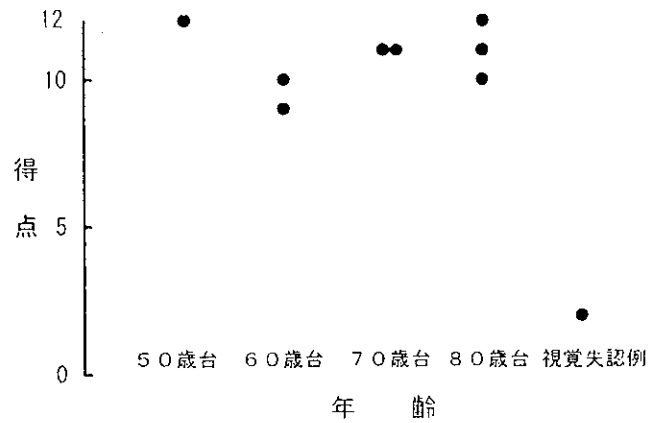
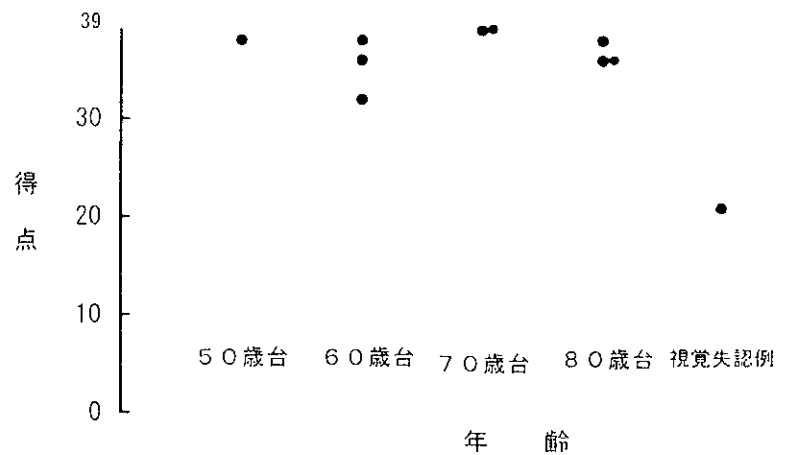


図4 物品線画の認知検査と年齢



加齢に伴う海馬の萎縮メカニズム に関する研究

分担研究者 水谷俊雄（東京都立神経病院検査科部長）

60歳以後の健常例では海馬と海馬傍回の断面積は減少しているにも関わらず、両者の断面積比は年齢と無関係に一定しており、加齢に伴う海馬の萎縮は密接な線維連絡のある海馬傍回の萎縮と連動していることを明らかにした。しかも比率の変化と病理組織学的変化は非常によく対応しており、加齢に伴う生理的な萎縮はアルツハイマー型痴呆に伴う萎縮とは量的な違いだけでなく、質的にも違いがあることを明らかにした。このような萎縮に対してバランスのとれた萎縮と呼ぶことを提唱した。また、この比率をMRI画像などにも応用しうることを指摘した。

キーワード：海馬、海馬傍回、バランス、萎縮、老化、形態計測

A. 研究目的

加齢あるいは老化に伴う海馬の萎縮メカニズムはアルツハイマー型痴呆（ATD）における海馬病変から類推されることが多い。すなわち、ATDではアルツハイマー神経原線維変化（NFT）や老人斑などが海馬に多発すること、NFTなどが海馬の神経細胞を脱落させ、引いては海馬を萎縮させると考えられていること、である。そして、海馬は高齢ほどNFTや老人斑などが増加する部位であるため、ATDのメカニズムが海馬にも当てはまると考えられている。しかし、我々はATDの海馬でさえも海馬それ自体の病変よりも海馬傍回の病変の2次的影響が非常に大きいことを明らかにしてきたように、加齢に伴う海馬の萎縮を海馬だけで論ずるのは危険である。そこで我々は海馬と解剖学的に密接な連絡がある海馬傍回を同時に取り上げることにした。一方、脳の重さや神経細胞数、あるいは単位面積あたりの老人斑やNFTは高齢ほど個人差が大きくなるが、解剖学的、機能

的に連絡のある2種類の神経細胞間などには年齢とは無関係に一定の比率があり、この比率は、個々の数量のようなバラツキがないことを明らかにしてきた。これらの成果をもとに、本研究は海馬と海馬傍回にある比率を発見すると同時に、生理的な老化に伴う萎縮をATDのような病的状態における萎縮と比較することによって、その特徴を明らかにし、さらに老化の指標としての有用性を検討することにある。

B. 研究方法

健常例94例（16～102歳）、我々が提唱したATDの病理診断基準を満たすATD52例、原発性海馬変性7例、老人斑優位型痴呆9例、クロイツフェルト・ヤコブ病3例、ピック病2例、レビー小体型痴呆2例、無酸素脳症5例、中大脳動脈領域の梗塞例2例、計179例を対象にした（表）。方法は外側膝状体を通る断面における海馬と海馬傍回を含む側頭葉を厚さ10 μ のパラフィン包埋標本とし、髄鞘染色（K-B）を施した。海馬（

表 検討対象

	症例数	年齢		断面積比	
		平均	範囲	平均値	標準偏差
健常例	94	77	16~102	0.502	0.062
アルツハイマー型痴呆	52	87	68~101	0.670	0.164
原発性海馬変性	9	88	75~100	0.533	0.058
老人斑優位型痴呆	9	87	78~105	0.501	0.056
クロイツフェルト・ヤコブ病	3	65	56~71	0.825	0.152
ピック病	2	71	67~74	0.826	—
レビー小体型痴呆	3	81	77~84	0.424	0.022
無酸素脳症	5	78	63~89	0.293	0.101
脳梗塞（中大脳動脈領域）	2	82	68~95	0.485	—

歯状回を含む）、海馬傍回それぞれの領域は海馬溝、側副溝、側脳室下角の3カ所、および皮質と白質の境界線に基づいて設定した。面積の計測は標本を撮影し、7.5倍に拡大した写真を用いた。

C. 結果

健常例では60歳まで海馬、海馬傍回の断面積の明らかな減少は認められなかった。しかし、60歳以降では高齢ほど減少しており、90~100歳代の断面積は60歳以前の25~30%減少がみられた（図1）。ところが、健常例では海馬の断面積と海馬傍回の断面積の間に非常に強い相関が認められ（図1）、海馬と海馬傍回の断面積比（=海馬/海馬傍回）は年齢とは相関せず一定していた（表）。また、老人斑が大腦新皮質、海馬傍回、海馬に広範に出現している症例と、老人斑がまったく発見できない症例に分けて検討したが、両者には差異は認められなかった。さらに大量のNFTが海馬にだけ限局して出現している原発性海馬変性例と健常例を比較すると、海馬と海馬傍回の断面積は健常例より若干減少し

ていたが、断面積比は健常例と差は認められなかった（図1）。次に量および分布に関してATDと差がない程度に老人斑が出現しているが、ATDの病理診断基準を満たさない一群（老人斑優位型痴呆と仮称）の海馬および海馬傍回の断面積と断面積比は健常例とまったく差がなかった。痴呆と皮質型レビー小体の出現を伴うレビー小体型痴呆例も健常例と有意な差は認められなかった（図3）。

さらに注目すべき点は、健常例、原発性海馬変性例、老人斑優位型痴呆例、レビー小体型痴呆例の海馬および海馬傍回は組織学的に細胞構築、髄鞘構築ともによく保たれていたことが以下に述べるATDなどの疾病と著しい対照を成していた。

一方、ATDでは、対照年代の健常例と比較すると、70歳代では海馬は27%、海馬傍回は45%、80歳代では海馬が21%、海馬傍回が38%、90歳代では海馬が17%、海馬傍回が36%、減少しており、いずれの年代でも、海馬に比べて海馬傍回の方がより高度に減少していた（図2）。断面積比は平均0.670で、

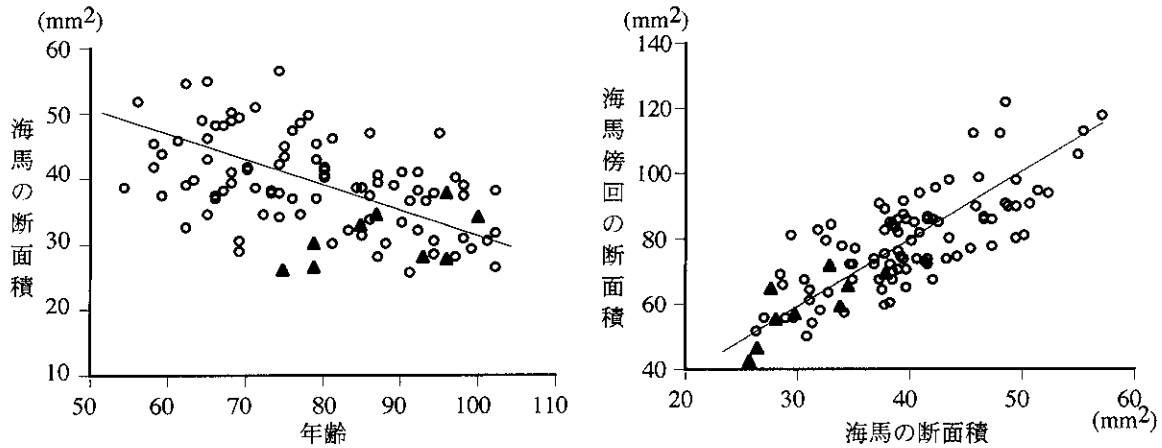


図1 左のグラフは海馬の断面積と年齢の関係を示す。健常例（○印）は高齢ほど減少している。右のグラフは海馬と海馬傍回の断面積の関係を示す。両者は非常に強い相関を示し、両者の大きさが相互に密接な関係があることを表している。一方、大量のNFTが海馬に局限して出現する原発性海馬変性例（▲印）の海馬は左のグラフのように健常例に比べて若干小さい症例もみられるが、海馬と海馬傍回の関係は右のグラフのように健常例と同じであり、NFTの出現が断面積比を変化させるものではないことが分かる。

健常例と統計学的にも有意差があった。なお、断面積および断面積比は発病年齢や罹病期間とは相関しなかった。病理組織学的には全例に海馬傍回にある内嗅領皮質の層状変性が認められ、そこから発する貫通線維路の変性が海馬の有髓線維層に観察された。さらに注目すべき点は比率の大小と病理組織学的変化が極めてよく連動していたことである。すなわち、内嗅領皮質の層状変性の範囲が広い症例ほど断面積比が大きく、反対に病変が側頭葉前部に局限している症例ほど断面積比は健常例と差がなかった。なお、肉眼的には、断面積比が大きい症例ほど、言い換えれば海馬傍回の萎縮が高度なほど、海馬傍回と内側後頭側頭回の間にある側副溝が開いており、MRI画像ではある程度確認可能であった。

ピック病とクロイツフェルト・ヤコブ病例はATDと同様な所見を示した。

反対に海馬CA1の神経細胞が高度に脱落する無酸素脳症では海馬の萎縮が海馬傍回のそれを大きく上回るために、断面積比は健常例より小さかった。病理組織学的にも海馬の解

剖学的構築は著しく損なわれていた。一方、中大脳動脈領域の梗塞を検討した理由は、上側頭回から下側頭回まで広がる広範な壊死による2次変性が海馬傍回や海馬に及ぶ可能性の有無を明らかにするためであった。しかし、断面積比は健常例と差が認められず、上記の側頭葉部分の変性が海馬傍回や海馬に及ぶとは考えられなかった。

D. 考察

Alzheimer型痴呆（ATD）では海馬の1次性萎縮説、すなわち海馬に出現する大量のAlzheimer神経原線維変化（NFT）や老人斑が海馬の神経細胞を脱落させ、引いては海馬そのものが萎縮すると説明されている。加齢に伴う海馬の萎縮にもこの説が適用されているが、ATD、健常脳、いずれの場合にも、海馬の萎縮が海馬以外の部位に生じた病変によるものではないという海馬の2次性萎縮に関する検証的研究は皆無である。海馬傍回情報を海馬（正確には歯状回）に伝達する貫通線維に注目しているHymanらでさえも、海馬の萎縮が1次性か2次性かという点

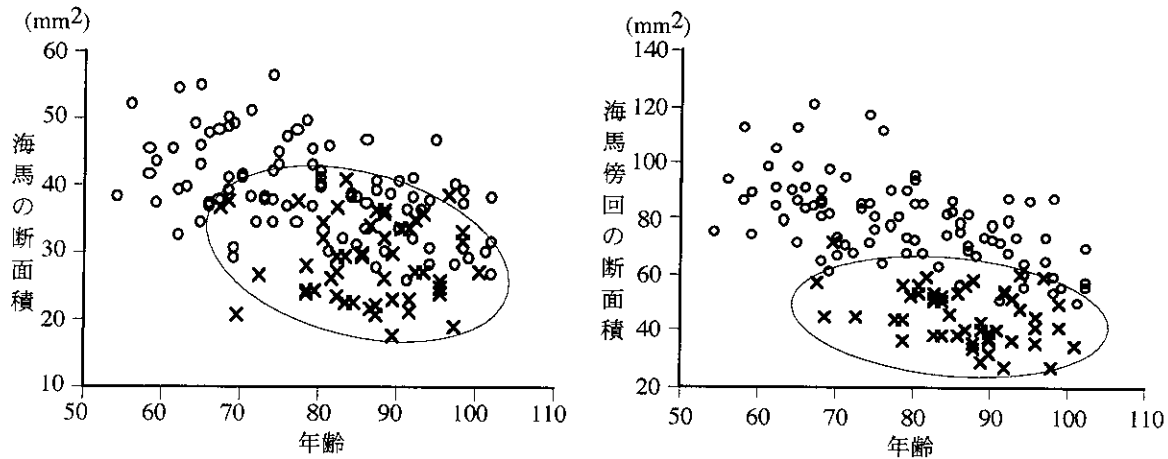


図2 アルツハイマー型痴呆 (×印) と健常例 (○印) における海馬の断面積と年齢の関係を左のグラフに、海馬傍回と年齢の関係を右のグラフに示す。海馬ではアルツハイマー型痴呆例と健常例は広く重なっているが、海馬傍回ではアルツハイマー型痴呆例は健常例より下の方に分布しており、海馬に比べて海馬傍回の萎縮が強いことが分かる (断面積比は健常例より大きくなる)。

には触れていないのは不思議としか言いようがない。

このような現状に対して、我々は前述の貫通線維が従来の教科書に記載されているような経路に加えて、海馬内を通る経路を証明した上で、ATDにおける海馬の萎縮が海馬傍回の病変によって惹起される貫通線維の変性が海馬を萎縮させる大きな要因であることを明らかにした。これはATDのメカニズムを考える上で海馬の2次性萎縮説と言えるものであるが、同時に海馬の萎縮は海馬傍回の変化によっても生じうる、言い換えれば海馬の萎縮メカニズムを研究に当たっては海馬傍回を同等に扱う必要があることを我々に提示している。

一方、加齢に伴う形態学的変化の研究は数量的な変化に注目するものが多いが、そこには技術的な問題に加えて、恐らく加齢の特徴とも考えられる個人差という障壁がある。これは高齢ほど数値のパラッキが大きくなることであり、平均値は必ずしもある年代を代表していない。従って、例えばある症例の数値が正常範囲内か否かの判断はほとんど不可能

に近い。それに関して、我々はひとつの神経核にある2種類の神経細胞、大脳皮質の表面積と容積、大脳各脳葉の容積などは、いずれの場合も高齢ほど数量は減少するが、各パラメーターの数値間の比率は一定していることを明らかにしてきた。この比率の意義に関する考察は後述するが、ここではこの種の比率には個人差が非常に小さい、言い換えれば形態計測学的に扱いやすい数値である点を指摘しておきたい。

今回の研究は以上のようなこれまでの我々の成果を基に行ったものであるが、結果に示したごとく、健常例の海馬と海馬傍回の断面積は高齢ほど減少していたが、断面積比という両者の比率は年齢とは無関係に一定していた。このことは海馬の萎縮が海馬傍回の萎縮と無関係に生じているわけではなくて、両者が連動していると考えざるをえない。しかも、前述の我々の研究結果とも一致しており、加齢に伴う萎縮の一面を表しているものと考えられる。

加齢に伴う萎縮は疾病で観察されるような細胞・組織反応を伴わないために、計測学的

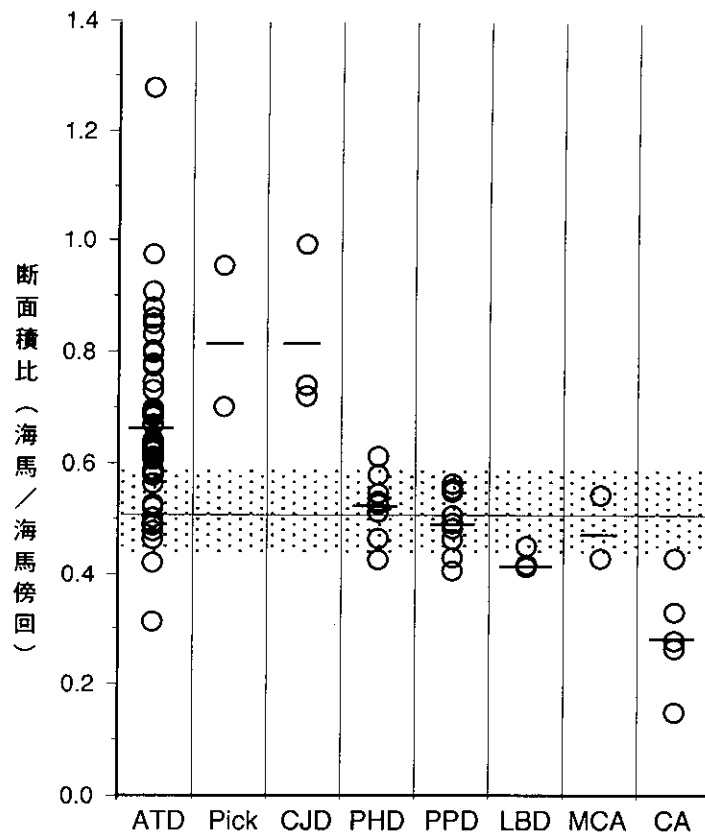


図3 各疾患例の断面積比。長い直線は健常例の平均値、細かい点の領域は平均値±1SD、各カラム内の短いバーは各疾患例の平均値を示す。略号 ATD：アルツハイマー型痴呆、Pick：ピック病、CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病、PHD：原発性海馬変性、PPD：老人斑優位型痴呆、LBD：レビー小体型痴呆、MCA：中大脳動脈領域の梗塞、CA：無酸素脳症

な手段による神経細胞数の減少という形で表現され、それと例えばATDの病理所見からの類推から、そのメカニズムが考えられてきた。しかし、健常高齢者の海馬とATDのそのの間には質的な違いがある。すなわち、健常例だけでなく比率が健常例のそれと差がない原発性海馬変性や老人斑優位型痴呆などの海馬や海馬傍回では、その細胞構築や髓鞘構築が断面積の大きさとは無関係に保持されていたことである。このことはATD、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病や無酸素脳症と極めて対照的であった。すなわち、比率が正常であることと解剖学的構造が維持されていることは同義であると言える。恐らく、解剖学的構造の維持は萎縮というマイナス方向の現象に対す

るある種の防御プロセスという可能性もあり、その結果が計測学的に一定した比率が生じていると考えられる。

今回の研究ではATDの他にピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病という痴呆性疾患を取り上げた。例数が少ないことは問題であるが、これらの疾患は従来から海馬が相対的に病変から逃れるとされてきたものであり、それを計測学的に裏付けたことになると同時に、病理組織学的にはそれぞれ異なるが貫通線維が変性することによって海馬が2次的に萎縮するという側面はATDに固有ではなくて大脳皮質を侵す痴呆疾患に共通した側面である可能性が一層高まった。

なお、原発性海馬変性（ATDのNFT型とする論文もある）や老人斑優位型痴呆は少なく

も断面積比からみる限り健常例と差はみられない。また、組織学的にも老人斑やNFTが大量に出現しているにも関わらず、海馬や海馬傍回の細胞構築や髄鞘構築はよく保たれており、これらを病理学的に疾病と位置付けるには問題があると考えられる。今後、これらの臨床的解析が必要であろう。

最後に、画像技術の進歩によって、海馬と海馬傍回の断面積比から生前に健常かATDなどの疾病かを鑑別することは可能である。しかし、断面積値から加齢による萎縮がどの程度進んでいるかを判断することは、前述のように個人差の問題から難しいと思われる。2つの異なる時点における断面積値を比較すれば、どの程度萎縮が進行したかを判断することはできるが、その場合でも萎縮の進行度には個人差があるため正確は判定はできないと思われる。現時点では、計測学的所見は臨床的な観察を補う程度で留めるべきであろう。

E. 結論

健常例における海馬と海馬傍回の断面積比は加齢による変化を受けずに一定していた。このことから、生理的な加齢に伴う海馬の萎縮は海馬それ自体の変化だけでなく、海馬傍回の変化にも依存しており、我々はこのような萎縮に対して“バランスのとれた萎縮”という言葉当てたいと思う。また、断面積比は生理的萎縮と疾病による病的な萎縮を区別しうる指標として極めて有用であることを示した。

F. 研究発表

論文発表のみ

1) Mizutani T, Kasahara M: Degeneration of the intrahippocampal routes of perforant and alvear pathways in senile dementia of

Alzheimer type. *Neurosci. Lett.* 1995; 184:141-144.

2) Mizutani, T: Pathological diagnosis of Alzheimer-type dementia for old-old and oldest-old patients. *Pathology International*, 1996; 46: 842-854.

3) 水谷俊雄：老化のメカニズムに関する研究の将来的展望。病理学の立場から一病的状態から生理的状态へ。 *Geriat Med* 34: 291-298, 1996.

4) 水谷俊雄、他：Alzheimer型痴呆の病理診断学的研究—新たな病理診断基準の設定—。 *神経進歩* 1997; 41:141-153.

5) Mizutani T, Kasahara M.: Hippocampal atrophy secondary to entorhinal cortical degeneration in Alzheimer-type dementia. *Neurosci. Lett.* 1997;222: 119-122.

6) Mizutani T, et al.: Conditions of Alzheimer-type dementia in the old-old and oldest-old patients with special reference to extreme conditions of brain aging. *Neuropathology* 1998: 18:80-90.

7) 水谷俊雄：系統変性としてのPerforant pathway変性—Alzheimer型痴呆における海馬の2次性萎縮。 *脳と神経* 1998; 50:895-905.

8) Yamada S, Mizutani T, et al.: Age-related brain atrophy with a constant cortical thickness in the normal elderly. *Neuropathology* 1998; 18:276-283.

9) 生理的萎縮と病的萎縮—形態学からみた脳の老化。平井俊策編「老化のしくみと疾患」羊土社、東京、1998、pp54-61.

10) 病理学からみた脳の老化と疾病。松下正明総編集「臨床精神医学講座」第12巻 老年期精神障害、中山書店、東京、1998、pp37-48.

大脳辺縁系の高次脳機能

分担研究者 小野武年

富山医科薬科大学・医学部・第二生理学・教授

サル扁桃体からニューロン活動を記録し、外界の各種感覚刺激の生物学的価値評価と意味認知およびそれに基づくレバー押し行動に対するニューロンの応答様式を解析した。その結果、サル扁桃体には視覚刺激に生物学的な価値があれば応答する価値評価ニューロンやいくつかの特定物体に選択的に応答する意味認知ニューロンが存在することが明らかになった。これら扁桃体ニューロンはヒトの接近や後退、あるいは報酬を期待できる状況に応じて活動が変化することから、扁桃体は海馬体や前頭葉などから空間情報や文脈に関する情報を受けて総合的に感覚刺激の価値評価や意味認知を行っていることが示唆された。

A. 研究目的

現在、世界各国で、従来とは比較にならない速さで高齢化社会を迎えようとしている。高齢化社会の到来に伴い Alzheimer 病を含む各種老年性疾患の増加が予想され、とくに情動・記憶障害を伴う老年痴呆は、人間らしく日常生活を続ける上で重大な支障をきたし、将来深刻な社会問題になると考えられる。とくに Alzheimer 病では、扁桃体を含む両側側頭皮質の損傷による Klüver-Bucy 症候群の症候として知られる摂食行動の異常亢進、口唇傾向、および性行動の脱抑制が 5-10% の患者に、顔失認(精神盲)、感情鈍麻、および視覚性過敏反応は 30-40% の患者に認められることが報告されている。また、これらの症候の出現頻度は痴呆が進行するにつれて増加する。このような Klüver-Bucy 症候群の症候は、本人だけでなく Alzheimer 病患者をケアする家族や医療関係者の負担を著しく増加させる。今年度は、Klüver-Bucy 症候群の責任病巣の一つであり、

情動・学習・記憶機能に関与することが示唆されている扁桃体の役割をニューロンレベルで明らかにするため、サル扁桃体からニューロン活動(インパルス放電)を記録し、外界の各種感覚刺激の生物学的価値評価(価値評価)と意味認知およびそれに基づくレバー押し行動に対するニューロンの応答様式を解析した。

B. 研究方式

慢性実験用脳定位固定装置によりサルの頭部を無痛的に固定し、不透明なシャッター(W1)、透明なシャッター(W2)、およびサルの反応のレバーを備えたパネルの前に置いた(図 1A)。W2 後方のステージ上に、1) 報酬物体(クッキー、リンゴ、干しブドウその他)、2) 嫌悪物体(ヘビ、クモ、カエル、注射器その他)、3) 間接的な報酬物体(それぞれジュースおよび水に連合した白色および赤色円柱)、4) 間接的な嫌悪物体(電気ショックに連合した茶色円柱)、および 5) 無意味な物体(テープ)などの種々の物

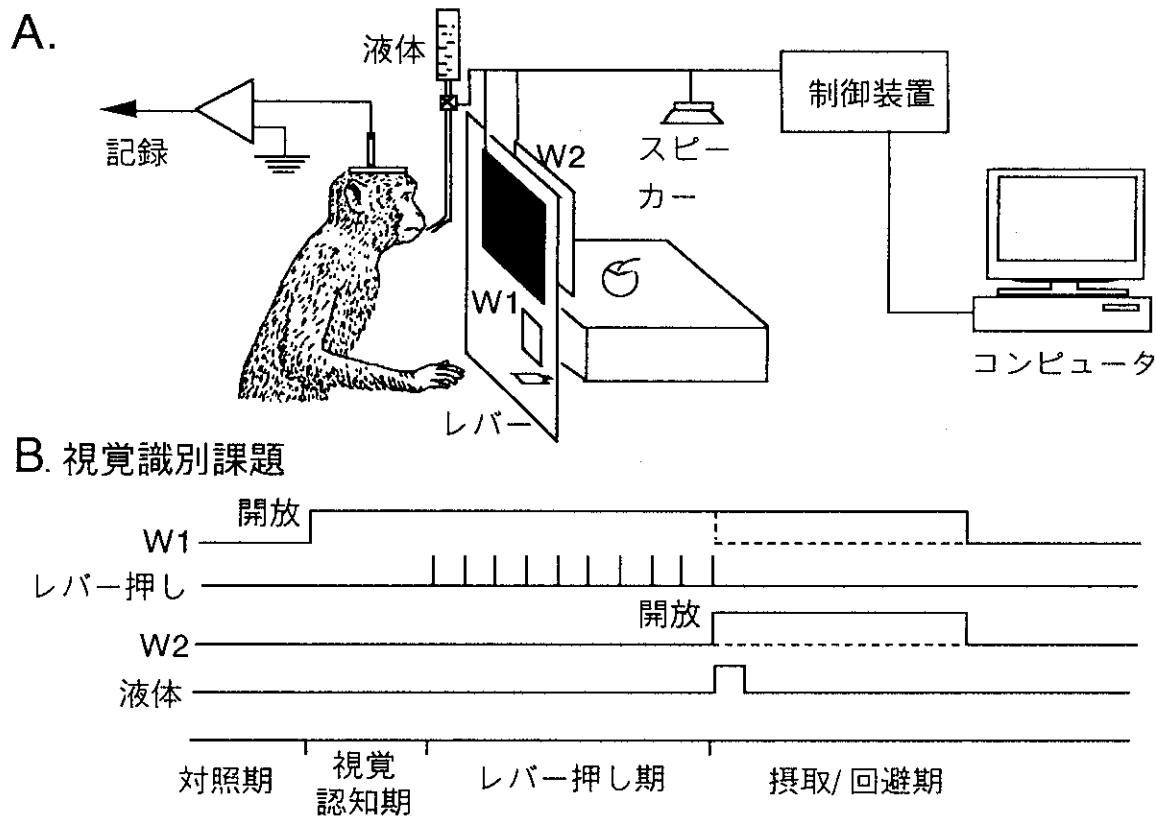


図1 サル用各種感覚刺激提示装置および視覚認知課題の概要を示す模式図。

A: 実験のセットアップ。サルの頭部を慢性実験用脳定位固定装置に固定し、不透明なシャッター(W1)、透明なシャッター(W2)およびサルの反応用のレバーを備えたパネルの前に置いた。水、またはジュースは、サルの口角付近に設置したチューブから、電気ショックは両耳介部に置いた電極間に通電して与えた。B: 視覚認知課題のi)対照期, ii)予告期, iii)視覚認知期, iv)レバー押し期, およびv)摂取期または回避期の各期を示す模式図。

体を置き、W1の開放によりサルに呈示した。水、またはジュースはサルの口角付近に設置してあるチューブを通して飲めるようにした。電気ショックは両耳介に置いた電極間に弱い電流を通電して与えた。

サルに、つぎの視覚認知課題を習得させ、様々な感覚刺激に対する扁桃体ニューロンの応答様式を解析した。視覚認知課題では、様々な物体をサルに呈示し、サルは呈示物体が食物やジュースおよび水と連合したそれぞれ白色および赤色円柱であれば、前もってセットされた回数だけレバーを押すと、最後のレバー押しにより、食物およびジュースや

水を摂取できる。一方、呈示物体が無意味物体であれば、サルはレバー押しをしない。また、呈示物体が嫌悪物体(電気ショックに連合した茶色円柱)のときは、サルは物体呈示後、4~6秒の間にレバー押しを遂行すると、電気ショックを回避することができる。以上の視覚認知課題に対する扁桃体ニューロンの応答性は、i)対照期(感覚刺激呈示前), ii)感覚刺激の認知期(感覚刺激呈示開始から最初のレバー押しまでの期間), iii)レバー押し期間, および iv)報酬摂取期または電気ショック回避期(最後のレバー押し以後)に分けて解析した。