

200/0172

厚生科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

機能画像による高齢者脳高次機能の解析に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊藤健吾

平成14年(2002)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
機能画像による高齢者脳高次機能の解析に関する研究	3
伊藤 健吾	
II. 分担研究報告	
1. パーキンソン病における臨床症候と脳機能画像の関連について	9
伊藤 健吾	
2. レーヴン色彩マトリックス検査を応用した正常高齢者の脳高次機能の研究	15
加藤 隆司	
3. 加齢による仮現運動視の脳誘発磁界の変化	21
—パーキンソン病における検討—	
山田 孝子	
4. 脳形態の加齢—MRIによる画像統計解析	25
福田 寛	
5. 記憶・注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関する PET を用いた研究	29
小嶋 祥三	
6. SPECT 画像の部分容積効果補正による健常高齢者とアルツハイマー型	33
痴呆患者の脳機能評価に関する研究	
松田 博史	
7. 3 Tesla MRI 装置を用いた MR spectroscopy による脳代謝の	41
加齢性変化の研究	
石垣 武男	
8. 機能的 MRI による脳賦活検査における Hemodynamic Response の加齢	45
による変化の検討	
米倉 義晴	
9. ドーパミンと感覚入力に関連性に関する研究	47
福山 秀直	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

I . 総括研究報告書

機能画像による高齢者脳高次機能の解析に関する研究

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

本研究は、MEG、機能的MRI (fMRI)、PET、SPECTなど脳機能をin vivoで測定する手段により、あるいはこれら方法と神経心理学的テストを組み合わせることにより、脳高次機能の加齢性変化と、高齢者神経疾患における脳高次機能の障害を明らかにし、正常加齢と病的加齢の異同を明らかにすることを目的としている。本年度の成果は1. PETによる脳高次機能の加齢性変化の検討、2. 高齢者の機能的MRIおよびMR spectroscopyの基礎検討、3. 加齢による脳萎縮の評価とその補正法の開発、4. パーキンソン病患者の認知その他の機能障害の検討に区分できる。それぞれの領域において脳高次機能の変化および障害に関連する新知見が得られた。

〔分担研究者〕

山田孝子（国立療養所中部病院医師）
米倉義晴（福井医科大学高エネルギー医学研究センター教授）
福山秀直（京都大学医学研究科高次脳機能総合研究センター教授）
松田博史（国立精神神経センター部長）
福田 寛（東北大学加齢医学研究所教授）
小嶋祥三（京都大学霊長類研究所所長）
石垣武男（名古屋大学医学部教授）
加藤隆司（国立療養所中部病院長寿医療研究センター室長）

A. 研究目的

本研究の目的は以下のように要約される。

- 1) 認知など脳高次機能が加齢によりどのような変化を受けるか？その変化の神経生理学的メカニズムを脳磁図(MEG)、機能的MRI(fMRI)、ポジトロン断層法(PET)、シングルフォトン断層法(SPECT)などの脳機能画像を用いて明らかにする。
- 2) 高齢者に多い痴呆性疾患、神経変性疾患にお

いて生じる脳高次機能の障害とその神経学的な病態生理学的メカニズムをMEG、fMRI、PET、SPECTなどの脳機能画像を用いて明らかにして正常加齢に伴う変化との類似点と相違を明らかにする。

3) MEG、fMRI、PET、SPECTなど脳機能画像による高齢者脳機能を可視化する方法を確立する。

以上の研究により、老化に伴う脳の高次機能の変化を明らかにし、脳の機能低下の予防と改善を通じて高齢者の生活の質的向上に資するとともに、高齢者および高齢者患者の介護、ケアを計画、遂行する上での認知神経学的な基礎知識を提供することを目指している。

B. 研究方法

1. PETによる脳高次機能の加齢性変化の検討
1) レーヴン色彩マトリックス検査を応用した正常高齢者の脳高次機能の研究-若年および中高年齢健常者の比較検討-

痴呆のないパーキンソン病患者において、RCPMの成績が健常高齢者より低く、その成績と

後頭葉、頭頂葉における脳血流と相関関係があることを明らかにしてきた。このRCPM課題遂行時の脳の活動部位とその加齢変化を調べるために、12名の若年健常人（年齢21-24歳，男性）と中高齢健常成人10名（年齢52-73歳（平均58），男5名，女5名）を対象に $H_2^{15}O$ PETによる脳賦活試験を行った（加藤）。

2) 記憶・注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関するPETを用いた研究

高齢者における記憶の低下の神経機序の理解の為の基礎データとして、健常な右利きの20代男性7人において、顔と声に関する認識・記憶課題を遂行中の局所脳血流量を $H_2^{15}O$ PETを用いて計測し、記憶の責任領域の検討を試みた（小嶋）。

2. 高齢者の機能的MRIおよびMR spectroscopyの基礎検討

1) 機能的MRIによる脳賦活検査におけるHemodynamic Responseの加齢による変化の検討

MRIによる脳賦活検査では局所の血行動態(HDR)が加齢によりまた部位により変化した場合は同方法による解析は妥当性に欠ける可能性がある。この点を検証するために、3テスラMRI装置と表情認知課題を用いて、HDRを10名の若年者(男:女=5:5, 年齢19~28歳)と4名の高齢者(男:女=3:1, 年齢62~64歳)を対象として比較検討した(米倉)。

2) 3 Tesla MRI装置を用いたMR spectroscopyによる脳代謝の加齢性変化の研究

痴呆症状のない脳疾患でMRIを施行した高齢者患者28例(男16, 女12)を対象とした。3 Tesla MR装置を用い、左海馬、前頭葉内側皮質、後頭葉内側の皮質に8ccと1ccのvoxelを設定してMR spectraを測定した。各spectrumについてcreatin(Cre)を内在性の基準物質としてNAA/Cre比, Cho/Cre比, myo-inositol(ml)/Cre比を計算し、各部位、年代別に検討をした(石

垣)。

3. 加齢による脳萎縮の評価とその補正法の開発

1) 脳形態の加齢—MRIによる画像統計解析

健常人1200例の脳MRI画像と被験者の年齢、性、血圧、疾患の有無などの属性情報を合わせて集積した。このうちMRI画像所見が正常であった約800例について画像統計解析を行った(福田)。

2) SPECT画像の部分容積効果補正による健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の脳機能評価に関する研究

MR画像を用いSPMのsegmentation法を利用してSPECTの部分容積効果を補正する方法を開発し、正常例および臨床例に適用して部分容積効果補正前後の結果を比較した。対象は、アルツハイマー型痴呆患者29例および、健常高齢者75例である(松田)。

4. パーキンソン病患者の認知その他の機能障害の検討

1) 加齢による仮現運動視の脳誘発磁界の変化—パーキンソン病における検討—

仮現運動視覚刺激に対する運動視関連誘発磁界についてパーキンソン病における影響を、脳磁図を用いて検討した。パーキンソン病6名及びage-matchedの健常高齢者8名を対象に、誘発磁界を測定した。(山田)。

2) パーキンソン病における臨床症候と脳機能画像の関連について

パーキンソン病においてドーパミン神経系機能と大脳皮質機能の関連を検討する目的で、幻覚の既往・鬱・起立性低血圧・痴呆の存在しないパーキンソン病患者28例を対象として線条体および中脳-辺縁系における ^{18}F -FDOPAの取り込み率(Ki値)、皮質における ^{18}F -FDG集積と認知機能および運動機能との関連を画像の解剖学的標準化と重回帰分析を使って検討した(伊藤)。

3) ドーパミンと感覚入力に関する研究中脳ドーパミン神経と感覚入力との関連を検

討する目的で、C-11 標識D 2 受容体親和性物質であるラクロプライドを用い、感覚刺激中の猫の尾状核、側坐核でのドーパミン放出を検討した。ドーパミン放出の左右差を検討するためにD 2 受容体結合能を計算し解析した（福山）。

（倫理面への配慮）

患者および正常人を対象とした研究は当該施設の倫理委員会の承認を受けて行われた。また検査の実施にあたっては被験者に対し、十分な説明を行って同意を得るとともにプライバシーの保護に配慮した。

C. 研究結果と考察

1. PETによる脳高次機能の加齢性変化の検討

1) レーヴン色彩マトリックス検査を応用した正常高齢者の脳高次機能の研究-若年および中高年齢健常者の比較検討-

健常若年者の検討でRCPM課題の遂行中は、脳内の視覚情報処理過程を主体として賦活されることが確認され、その課題の内容によりventral pathwayとdorsal pathwayが重み付けされて組み合わされた神経処理系が使われると考えられた。これに対して、健常中年者では前頭葉でも脳血流の増加が検出され、脳後部の視覚処理系がそれほど強力ではないために、相対的に前頭葉の活動が高くなったと考えられた（加藤）。

2) 記憶・注意の加齢に伴う機能低下の神経機序に関するPETを用いた研究

顔の向き弁別課題では右半球で前方や外側（fusiform gyrus, inferior temporal gyrus）に活動が認められた。顔の既知・未知弁別課題ではさらに右側頭極も活動していた。この領域が壊れると逆行性の記憶障害が見られることから、右側頭極は顔の記憶に深く関係する領域であると考えられる（小嶋）。

2. 高齢者の機能的MRIおよびMR spectroscopyの基礎検討

1) 機能的MRIによる脳賦活検査におけるHemodynamic Responseの加齢による変化の検討

表情認知課題を用いた脳賦活検査において、若年者と高齢者間でHDRの明らかな差は認められず、前年度に報告した高齢者における側頭-頭頂領域や海馬・扁桃体を含む側頭葉内側部の脳賦活の低下は脳機能の変化によるものと考えられる（米倉）。

2) 3 Tesla MRI装置を用いたMR spectroscopyによる脳代謝の加齢性変化の研究

高齢者患者においてNAA/Cr比は加齢により低下傾向を示した。一方、ml/Cr比、Cho/Cr比については加齢により増加傾向を示したが有意差は認めなかった。しかしながら、今回の検討は不均一な疾患群における検討であり、加齢と疾患の影響を明らかにするためには正常人の検討とともに症例を増やして疾患別の検討を行う必要がある（石垣）。

3. 加齢による脳萎縮の評価とその補正法の開発

1) 脳形態の加齢—MRIによる画像統計解析

年齢・性別の平均的脳MRI画像を作成した。この画像は、脳科学の貴重なデータベースであるのみならず、痴呆、パーキンソン病、老年期うつ病など加齢にともなう脳疾患の診断を行うための正常データベースとして極めて価値が高い。

脳全体の灰白質の容積は加齢とともに直線的に減少していた。一方、白質の容積は加齢とともに殆ど変化がなかった。従来X線CTなどで計測されていた脳全体の容積は、40~50歳まで減少しないとされていたが、灰白質は20歳代から直線的に減少することを初めて示した。

脳局所の灰白質減少と、高血圧などの動脈硬化危険因子との相関を検討したところ、年齢以外では、収縮期血圧、飲酒、喫煙が有意の相関を示した（福田）。

2) SPECT画像の部分容積効果補正による健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の脳機能評価

に関する研究

健常高齢者41例の脳血流とWechsler Adult Intelligence Scale 改訂版(WAIS-R)との関連では、部分容積効果の補正により、言語性IQと両側BA6野、右帯状回前部、右BA10野、両側基底核の正相関、動作性IQと右BA46野の正相関が認められた。部分容積効果の補正なしでは、相関する部位の範囲が狭く、有意性も乏しかった。アルツハイマー型痴呆患者29例の検討では部分容積効果の補正前後で内側側頭部の血流低下に関して所見の乖離が認められた。

高齢者および痴呆患者の脳血流SPECT像は部分容積効果の影響を強く受けていることが判明した。この方法は病態の正確な把握に極めて有用であると考えられる(松田)。

4. パーキンソン病患者の認知その他の機能障害の検討

1) 加齢による仮現運動視の脳誘発磁界の変化—パーキンソン病における検討—

視覚刺激後刺激対側に、頂点潜時 160~210 ms の磁界成分 160mM が被検者全員で記録された。両群間で160mMの頂点潜時に有意な差は認められなかった。160mM 電源は、刺激対側の後頭頭頂葉で、ヒト運動視中枢と考えられているMT/V5野近傍に推定された。痴呆のない運動障害が中等度のパーキンソン病では、運動視中枢までのレベルでの障害はないことが示唆された(山田)。

2) パーキンソン病における臨床症候と脳機能画像の関連について

認知機能の指標とした Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM) score では FDOPA, FDGとも記憶に関連した領域に正の相関が見られ、運動機能の指標とした Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score は FDOPA, FDGとも運動に関連した領域で負の相関が見られた。これらの結果からパーキンソン病患者の認知機能、運動機能に中脳

—辺縁系のドーパミン神経が脳皮質とともに機能的に重要な働きをしている可能性が示唆された(伊藤)。

3) ドーパミンと感覚入力に関する研究

刺激の対側側坐核でドーパミンの放出を示すラクロプライドの取り込み低下を示した ($P < 0.033$)。対側尾状核でもドーパミンの放出の可能性が強く示唆された ($P < 0.058$)。感覚刺激によりドーパミンの放出が認められたことから、ドーパミンが体性感覚と関係する症状に関与することが示唆された。ドーパミン作動神経の加齢による低下が感覚にどう影響するかが今後の課題である(福山)。

D. 結論

加齢および痴呆性疾患によって生じる脳の機能変化がどのような神経システムを基盤として生じているかをMEG, fMRI, PET, SPECTなどの脳機能画像、心理テストなどを用いて明らかにした。PETによる脳高次機能の加齢性変化の検討、パーキンソン病患者の認知その他の機能障害に関する新知見は、正常加齢のみならず高齢者神経疾患の病態生理を説明することにも貢献する。また、本年度は高齢者の機能的MRIおよび MR spectroscopyの基礎検討、加齢による脳萎縮の評価とその補正法の開発において高齢者脳機能画像の解析に関する基礎的検討が行われ、今後の研究を展開する上でデータの信頼性を高めるための重要な知見が得られた。

Ⅱ. 分担研究報告

パーキンソン病における臨床症候と脳機能画像の関連について

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

パーキンソン病においてドーパミン神経系機能と大脳皮質機能の関連を検討する目的で、線条体および中脳-辺縁系における ^{18}F -FDOPA の取り込み率 (Ki 値)、皮質における ^{18}F -FDG 集積と認知機能および運動機能との関連を画像の解剖学的標準化と重回帰分析を使って検討した。その結果、認知機能の指標とした Raven 's Coloured Progressive Matrices (RCPM) score では FDOPA, FDG とも記憶に関連した領域に正の相関が見られ、運動機能の指標とした Unified Parkinson' s Disease Rating Scale (UPDRS) motor score は FDOPA, FDG とも運動に関連した領域で負の相関が見られた。これらの結果からパーキンソン病患者の認知機能、運動機能に中脳-辺縁系のドーパミン神経が大脳皮質とともに機能的に重要な働きをしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病では種々の認知障害、痴呆の合併が知られており、また、PET, SPECT 等の脳機能画像においては、種々の程度の大脳皮質のブドウ糖代謝、血流低下が引き起こされることが知られている。パーキンソン病の症状の中核である運動障害の原因は、中脳黒質緻密部を起始とする黒質-線条体系ドーパミン神経細胞の脱落にあることは広く知られているが、ドーパミン系神経には黒質-線条体神経系に加え、腹側被害野を起始として前頭葉、前部帯状回、内嗅領、扁桃周囲皮質などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系の存在が知られている。我々の FDOPA PET を検討では、痴呆をもつパーキンソン病では線条体に加えて帯状回の FDOPA の集積低下が示されており、一方、初期のパーキンソン病では帯状回の FDOPA の集積上昇が示されている。これは、パーキンソン病では黒質-線条体系ドーパミン神経系のみならず、中脳-辺縁・皮質投射系ドーパミン神経系にも機能変化が存在することを示している。パーキンソン病におけるドーパミン神経

系機能と大脳皮質機能の関連を検討する目的で、線条体および中脳-辺縁系における FDOPA の取り込み率 (Ki 値)、皮質における FDG 集積と認知機能および運動機能との関連を statistical parametric mapping (SPM) を使って検討した。

B. 研究方法

(対象と方法)

対象は幻覚の既往・鬱・起立性低血圧・痴呆の存在しないパーキンソン病患者 28 例で、年齢は 63.1 ± 7.5 歳、男性 12 名、女性 16 名。罹病期間は 1 年～10 年で平均 3.8 ± 2.6 年であった。Hoehn and Yahr scale は 2.5 ± 0.9 、知的機能の指標として実施された MMSE は 25 点以上 (mean \pm S.D; 28.5 ± 1.6) であった。また、UPDRS の q.1 (intellectual impairment), q.2 (thought disorder), q.3 (depression) は全て 1 点以下であった。

FDOPA PET は FDOPA (80～180MBq) を 30 秒間かけて静注し、その直後から 94 分間、撮像した。FDOPA 静注後 25 分から 94 分までの撮像画像から、

FDOPA 取り込み率 (Ki 値) の画像 (Ki map) を Patlak and Blasberg のグラフ解析法をもちい算出した。次に Ki map を SPM を用いて基準脳に解剖学的標準化を実施した後、統計計算に用いるため 6mm 幅のスミージングを実施した。

一方、FDG PET は、FDG (300~370MBq) を静注後 36 分より 60 分の加算画像を作成し、検討に用いた。FDG PET 画像は SPM を用いて基準脳に解剖学的標準化を実施した後、統計計算に用いるため 10mm 幅のスミージングを実施した。疾患による局所変化を描出する目的で、全脳の最高カウンターの 60% 以上の平均値を求め、この数字で標準化した画像ファイル、globally normalized simplified cerebral metabolic rates of glucose (nsCMRglc) 画像を作成して SPM 上の統計計算に用いた。

(統計)

PD の認知機能障害に高感度を持つ RCPM score 及び運動機能の指標である UPDRS motor score を共変数にし、空間的標準化を行った FDOPA Ki map と FDG PET 画像から作成した nsCMRglc 画像に対する重回帰分析を SPM99 を用いて行った。有意水準は $p < 0.005$ に設定した。

(倫理面への配慮)

PET 検査は当施設倫理委員会の承認の下実施された。PET 検査前に、全ての対象者及び必要に応じてその家族に対し、検査の目的と内容の説明を行い、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

パーキンソン病患者 28 例の RCPM score は 30.4 ± 4.0 、UPDRS motor score は 28.5 ± 18.2 、両者の相関は $r = -0.05$ ($p = 0.98$) で相関関係は認めなかった。

重回帰分析では RCPM score について FDOPA では左海馬に (図 1)、FDG では左中前頭回 (BA9/46)、

右後部帯状回から後方に (BA29/30/23) それぞれ正の相関を認めた (図 2)。UPDRS motor score については FDOPA では右線条体に FDG では広い範囲の association cortices 及び視覚皮質 (BA17/18) に負の相関を認めた。また、FDOPA では前部帯状回 (BA24) に (図 3)、FDG では両側一次感覚運動野 (BA4/3/1/2)、補足運動野 (BA6)、右被殻、小脳、第 4 脳室前方に正の相関を認めた (図 4)。

D. 考察

痴呆の存在しないパーキンソン病患者 28 例で RCPM score と FDOPA Ki map、nsCMRglc 画像の相関を検討したところ、FDOPA で左海馬、FDG で左中前頭回と右後部帯状回から後方において正の相関が見られたが、これらの領域は何れも記憶系に関係して機能的に強く結びついており、パーキンソン病患者の RCPM score には記憶系が重要な働きをすることが示唆される。

UPDRS motor score と負の相関が見られた領域はこれまでパーキンソン病患者で機能低下が指摘されてきた部位であり、UPDRS motor score の増加はパーキンソン病の主病変である黒質-線条体系の障害の進行を反映するのでこれと負の相関を示すのはパーキンソン病の進行に伴う機能低下を直接あるいは間接的に表現していると考えられる。

UPDRS motor score と正の相関は FDOPA では前部帯状回に、FDG では両側一次感覚運動野、補足運動野と運動に重要と思われる広い範囲で見られた。これらの領域はいずれも運動の実行機能に関係しており、パーキンソン病に伴う運動機能障害の補償機構を示していると考えられる。UPDRS motor score との正の相関は FDG においてその他小脳や第 4 脳室前方にも見られたが、その機能的意味については今後の検討が必要と考えられる。

E. 結論

今回の検討で FDOPAでは RCPM scores とは海馬に, UPDRS motor score とは cingulate motor cortex 付近の前部帯状回に相関が見られ, ドーパミン系神経の中脳-辺縁系がパーキンソン病患者では機能的に重要な働きをする可能性が示唆された。

F. 共同研究者

国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部

斎藤敦子, 新畑 豊, 加藤隆司, 篠野健太郎, 川角保広

国立療養所中部病院神経内科

岩井克成, 阿部祐士, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, Sugiura M, Fukuda H, Ito K, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kojima S. Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts. *Brain Research Bulletin*. 2001; 54: 313-317

2) Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, Sato N, Nakamura A, Kato T, Hatano K, Schormann T, Zilles K, Sato K, Ito K, Fukuda H. Activation Reduction in Anterior Temporal Cortices during Repeated Recognition of Faces of Personal Acquaintances. *NeuroImage*. 2001; 13: 877-890

3) Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study. *Neuropsychologia*. 2001; 39: 1047-1054

4) Nakamura A, Yamada T, Abe Y, nakamura K, Sato N, Horibe K, Kato T, Kachi T, Ito K. Age-Related Changes in brain neuromagnetic responses to

face perception in humans. *Neuroscience Letters*. 2001; 312: 13-16

5) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Brooks DJ. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia. A-6[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*. (in press)

2. 学会発表

1) 加藤隆司, 新畑 豊, 齋藤敦子, 中村昭範, 篠野健太郎, 伊藤健吾, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 河津省司. 中脳領域のPET画像の統計学的mappingに関する検討. 日本核医学会第52回中部地方会 2001年2月3日 名古屋

2) Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Ito K, Kawatsu S, Nakamura A, Hatano K, Kawasumi Y, Kachi T. Mutual Correlation of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Activity between Several Dopaminergic System. 9th International Catecholamine Symposium. April 1 - 5, 2001 Kyoto, JAPAN.

3) Arahata Y, Ito K, Kato T, Nagano-Saito A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Kachi T, Sobue G. Association between Dopaminergic Impairment and Cortical Glucose Metabolic Change in Parkinson's Disease 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson' Diseases. April 1 - 5, 2001 Kyoto, JAPAN.

4) Kato T, Nagano-Saito A, Arahata Y, Abe Y, Nakamura A, Ogawa M, Suzuki M, Kawasumi Y, Hatano K, Iwai K, Horibe K, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Ito K, Yanagisawa N. [F-18] Fluorodopa Uptake Change In Parkinson's Disease. 5th International Conference On Progress In Alzheimer's And Parkinson's

Diseases. April 1-5, 2001 Kyoto, JAPAN.

5) Ito K, Arahata Y, Nagano-Saito A, Abe Y, Kato T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Yamada T, Kachi T. Dopaminergic Impairment is Related to Cortical Dysfunction in Parkinson's Disease: A PET study. 9th International Catecholamine Symposium. April 1 - 5, 2001 Kyoto, JAPAN.

6) 新畑 豊、阿部祐士、岩井克成、祖父江元、加知輝彦、山田孝子、鷺見幸彦、柳澤信夫、加藤隆司、伊藤健吾。ドパミンD2レセプターの脳内正常分布の検討 第42会日本神経学会総会、東京、2001.5.

7) 堀部賢太郎、祖父江元、中村昭範、山田孝子、加藤隆司、伊藤健吾、鷺見幸彦、加知輝彦、柳澤信夫（生体機能研究部）：音自動弁別過程の加齢変化 第42会日本神経学会総会、東京、2001.5.

8) 山田孝子、中村昭範、堀部賢太郎、文堂昌彦、加藤隆司、伊藤健吾、鷺見幸彦、加知輝彦、柳澤信夫。聴覚中間潜時誘発磁界の加齢変化機序の検討 第42会日本神経学会総会、東京、2001.5.

9) Kato T, Nagano-Saito A, Arahata Y, Kawatsu S, Nakamura A, Kentaro Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Kengo Ito. Statistical mapping of the brain stem using [F-18]FDOPA PET image. A basic study. 5th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. June 9-13, 2001 Taipei, Taiwan.

10) Ito K, Arahata Y, Nagano-Saito A, Abe Y, Kato T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K Yamada T, and Kachi T. Dopaminergic impairment correlates with cortical dysfunction in Parkinson's disease, The 48th SNM annual meeting, June 23-27, Toronto, Canada

11) Kato T, Nagano-Saito A, Arahata Y, Abe Y, Nakamura A, Ogawa M, Suzuki M, Kawasumi Y, Ogawa M, Hatano K, Iwai K, Horibe K, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Ito K. [F-18] Fluorodopa Uptake Change in Parkinson's Disease with and

without Dementia. 48th Annual Meeting Society of Nuclear Medicine, June 23-27, 2001, Canada, Toronto, Ontario.

12) Nagano-Saito A, Kato T, Ito K, Arahata Y, Kawatsu Y, Nakamura A, Hatano K, Kawasumi Y, Kachi T, Suzuki M, Ogawa M. Correlation of regional uptake of FDOPA between several subdivisions in the normal brain indicates interaction between some dopaminergic systems. 48th Annual Meeting Society of Nuclear Medicine, June 23-27, 2001, Canada, Toronto, Ontario.

13) Ito K, Arahata Y, Nagano-Saito A, Abe Y, Kato T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Yamada T, Kachi T. and Brooks D. Striatal and Extrastriatal Dysfunction in Parkinson's Disease with Dementia. A 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET Study. European Association of Nuclear Medicine Annual Congress, August 25-29, Napoli, Italia.

14) Ito K. Dopaminergic impairment and cortical dysfunction in Parkinson's disease: A PET study. International symposium PET in neurodegenerative disorders, September 22, Kyoto.

15) 加藤隆司、伊藤健吾、齋藤敦子、新畑 豊、中村昭範、阿部祐二、小川美香子、籾野健太郎、川角保広、田島稔久。中脳領域のPET画像の統計学的mappingに関する初歩的検討 第41回日本核医学会総会 2001.10.17-19. 金沢

16) 新畑 豊、伊藤健吾、加藤隆司、齋藤敦子、籾野健太郎、小川美香子、川角保広。ドパミンD2レセプターの正常分布の検討。第41回日本核医学会総会 2001.10.17-19. 金沢

17) 伊藤健吾。パーキンソンを伴う痴呆の画像解析、シンポジウム「痴呆研究の最前線」、第2回脳神経核医学研究会 2001年10月19日 金沢

H. 知的所有権の取得状況

なし

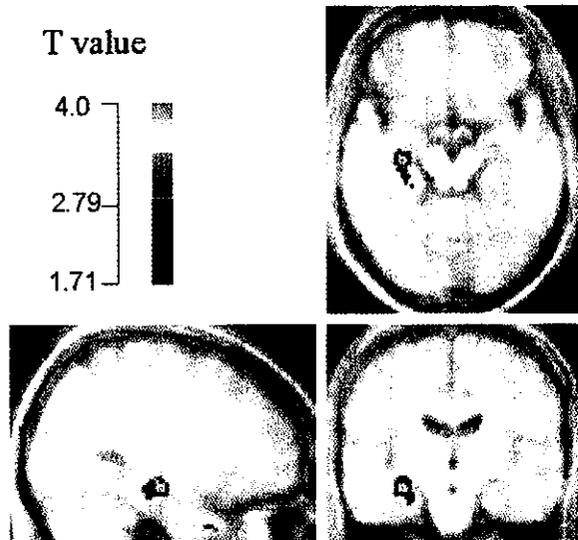
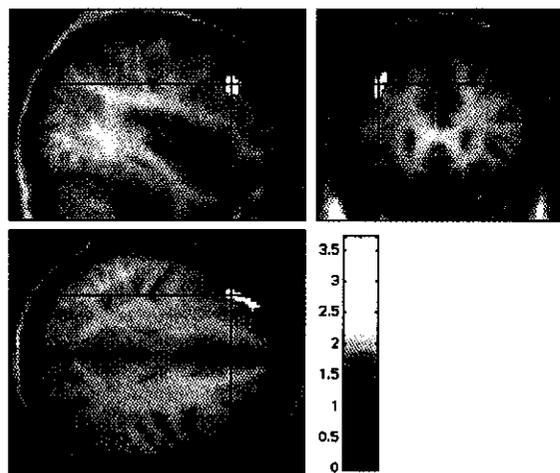


図1. RCPM score と FDOPA Ki map の正の相関部位 ($p < 0.05$)

A.



B.

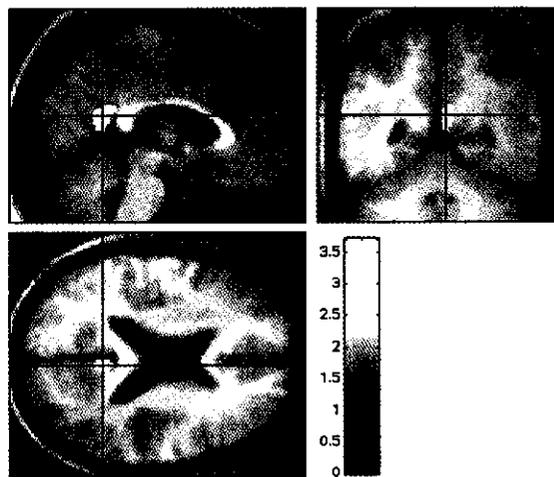


図2A, 2B. RCPM score と FDG nsCMRglc の正の相関部位 ($p < 0.005$)

T value

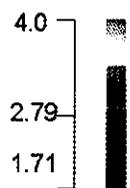


図3. UPDRS motor score と FDOPA Ki map の正の相関部位 ($p < 0.05$)

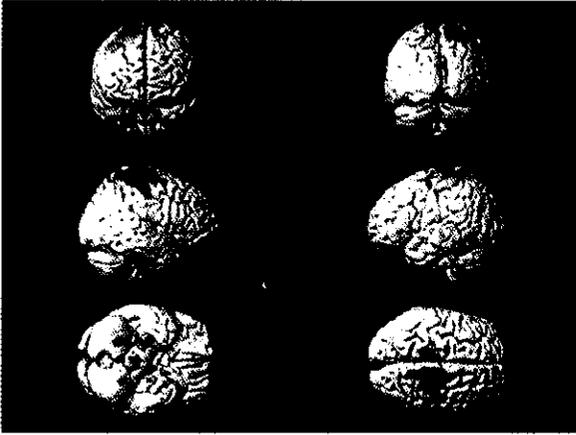


図 4. UPDRS motor score と FDG nsCMRglc の正の
相関部位 ($p < 0.005$)

レーヴン色彩マトリックス検査を応用した正常高齢者の脳高次機能の研究 -若年および中高齢健常者の比較検討-

分担研究者 加藤隆司 (国立長寿医療研究センター生体機能研究部)

RCPM(Raven's coloured progressive matrices)テストは、視覚的問題を解かせる神経心理テストで、アルツハイマー病やレヴィ小体型痴呆、パーキンソン病など高齢者神経変性疾患における高次脳機能の評価によく用いられる。RCPM テスト時に脳のどの部位が賦活化されるかを脳血流 PET で検討した。若年健常人では、頭頂葉、後頭葉を主体とした脳血流の増加が認められた。それは、RCPM 課題の種類により視覚認知の dorsal pathway, ventral pathway の重み付けの違いが認められた。課題に共通して右の後頭頭頂葉を主体とする脳血流の増加が認められた。本検討の被験者では、高齢者では、前頭葉など視覚処理系以外での処理が、相対的に重くなっていることが明らかとなった。

キーワード:PET 脳血流 RCPM 高齢者

A. 研究目的

RCPM(Raven's coloured progressive matrices)テストは、言語を用いず視覚的問題を解かせることで知能を評価することを目的として開発された神経心理テストである。アルツハイマー病(AD)やレヴィ小体型痴呆(DLB)、パーキンソン病(PD)など高齢者神経変性疾患における高次脳機能の評価によく用いられる。

PD や DLB では、RCPM スコアが同年齢の健常者に比べて有意に低下していることがわかっている。また、PD において RCPM スコアと後頭頭頂葉の血流と相関することを明らかにした。これらの所見は、PD, DLB における視覚認知機能の低下を反映したものと考えられている。

しかし、RCPM テスト時に実際に脳のどの部位が賦活化されるかの検討はこれまでなされていない。

本研究の目的は、RCPM 検査時に被験者の脳がどのように活動しているか、そしてその活動は加齢によりどのように変化するかを明らかにすることである。この目的のために、健常若年者と

健常中高齢者に対して、RCPM 課題実行時中に[O-15] H₂O-PET 脳血流賦活検査を行った

B. 研究方法

<脳血流賦活 PET 検査>

対象は、12名の若年健常人(年齢21-24歳、男性)と中高齢健常成人10名(年齢52-73歳(平均58)、男5名、女5名)で全員右であった。PET 装置は ECAT EXACT HR47。[O-15]H₂O 静注し90秒間撮像した。

賦活検査に用いる RCPM 課題は、健常高齢者と PD 患者で成績が乖離するものを選択した。対照課題として、図1に示すような RCPM の課題画像とそれに対応する対照画像、固視点画像を用意した。具体的には、課題は、RCPM の A8 系列 RCPM 課題(LN), A8 系列対照課題(LC), A12 系列(2 方向 RCPM 課題, R2), A12 系列(1 方向 RCPM 課題, R1), A12 系列対照課題(RC), B7 系列 RCPM 課題(SM), B7 系列対照課題(SC), RCPM 倍頻度対照課題(DC), 固視(FX)の9課題を用意した。

図 1(a)は、A8 系列の RCPM 課題、図 1(b)は A8 系列 RCPM 対照課題の呈示図形の例を示す。

RCPM 課題では、通常通り課題を行わせた。

RCPM 対照課題では、舟形の図形に左隅に黒し四角のある図形の番号を答えさせる。各図形の提示時間は 10 秒で、その間の 2 秒間は中央の赤い固視点だけとなる。この 2 秒間に答となる番号を口頭で答えさせる。課題によっては、すぐに解答がわかってしまう場合もあるが、答えがわかってしまっても、その答えが正しいか他に正しい答えがないか確かめ続けるように指示を与えておいた。

課題は、RCPM の A8 系列 RCPM 課題(LN)、A8 系列対照課題(LC)、A12 系列(2 方向 RCPM 課題, R2)、A12 系列(1 方向 RCPM 課題, R1)、A12 系列対照課題(RC)、B7 系列 RCPM 課題(SM)、B7 系列対照課題(SC)、RCPM 倍頻度対照課題(DC)、固視(FX)の 9 課題とした。

解剖学的標準化の変換パラメータは、spm99 を用いて MRI 画像から求めた。各課題間で統計比較をおこなった。

[倫理面への配慮]

本研究は、国立療養所中部病院倫理委員会の承認の下実施された。PET 査前に、全ての被験者に対し、ルシンキ宣言に基づき、頭と書面で実験の目的と内容および安全性に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

C. 結果

若年健常人の検討では、LN, R1, R2 の RCPM 課題時は、FX 課題時と比較して後頭葉、頭頂葉、後頭側頭葉下部を主体とする広範な脳血流の増加域が認められた。また、それぞれの RCPM 対照課題と比較すると、左右の後頭頭頂葉の lateral side の特に右を優位とする領域、左右の後頭側頭葉下面で脳血流の増加が認めら

れた。SM の RCPM 課題では、同対照課題と比較すると右の fusiform gyrus 付近の限局性の血流増加が見られた(図 3)。LC, RC, SC, DC の対照課題間、R1, R2 課題間、LN, R1, R2 課題間、LN, SM 課題間では有意な血流増加は見られなかった。PD と健常人とで成績の乖離がない LN と、乖離のあった R2 課題との間で、脳血流増加部位のパターンに明らかな違いは認められなかった。R2-SM で、左後頭葉後頭極と左小脳半球内側部に血流増加が認められた。

中高齢健常人の検討では、LN 課題時は、FX 課題時と比較して後頭葉、頭頂葉、後頭側頭葉下部など脳後部を主体とする広範な脳血流の増加域が認められた。これは PD で RCPM スコアと相関が認められた部位と一致している。その範囲は健常若年者に比べやや狭い傾向にあった。これに加えて前頭葉での血流増加域が認められた。これは、作業記憶などに関連したものと考えられた。また、この前頭前野の活動は若年健常人では、統計学的有意水準に達しなかったものである。SM 課題でも同様の傾向にあった(図 3)。

LN-LC および SM-SC の比較時は、中高齢者では若年者に比べ血流増加部位の範囲が狭かった。特に SM-SC では、賦活部位が小脳虫部に限局していた。PET 検査時における SM の正答率は LN に比べて統計学的に有意に低い。また、PET 検査後に調べた平均回答時間は、SMの方が LN に比べ有意に長かった。このことから、SM 課題の方が LN 課題より難問であることが確認された。問題の難度があがると、脳の神経情報処理過程を組織だって活用できないか、課題の本来の目的と異なる情報処理が主体となっている可能性がある。

D. 考察

RCPM 課題実行時は、右後頭頭頂葉を主体とし側頭葉下面を含む領域の脳血流の増加が認められた。

若年者では、前頭葉における血流増加は検出されなかった。RCPM 課題を実行するに当たっては、attention や作業記憶を使っているはずであり、この脳の前部の賦活が認められなかったことは奇異に感じられる。

そこで注目すべきは、中年の健常者では、前頭葉における血流増加が検出されたことである。

本検査の対象となった若年健常者たちは、通常の RCPM 検査非常に短い反応時間の中で高い正答率を示した群である。この健常若年者は、後頭頭頂葉の視覚処理系が非常に高度な処理能力を持ち、RCPM 課題処理の大半の過程を後頭頭頂葉の視覚処理系でこなすことができる。若年健常者も RCPM 課題時に作業記憶など前頭葉の機能を使用していたはずであるが、脳後部の活動度があまりに大きく、統計処理の過程 (global normalization) の中で埋もれてしまったと考えられる。

これに対して、健常中高年者では脳後部の視覚処理系がそれほど強力ではないために、作業記憶などより汎用性の高い機能を担う部位の活動が高くなり、同部の脳血流の増加が検出されたと考えられる。

この知見は、高齢者の脳機能の変化を評価していく上で、注目すべきことと考えられる。ただし、本検討においては、加齢性変化というよりは、より直接的には課題の被検者に相対的難易度の違いを反映したものと考えられる。すなわち、課題の難易度に対して、被験者の視覚情報処理系の能力が相対的に低いと、より汎用の脳内情報処理系を使用するようになると思われる。

E. 結論

RCPM 課題では、後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉を主体とする視覚情報処理の経路が賦活されることが確認された。中高年健常者では、若年者に比べて、その視覚情報処理過程への依存度は相対的に軽くなり、作業記憶などに関

わると思われる前頭葉の領域の関与が相対的に重くなっていると考えられる。

共同研究者

長寿医療研究センター生体機能研究部

中村昭範, 新畑豊, 篠野健太郎,

川角保広, 斉藤敦子, 伊藤健吾

国立療養所中部病院神経内科

阿部祐士, 岩井克成, 堀部賢太郎, 山田孝子,

丹羽央佳, 鷺見幸彦, 加知輝彦

図 1(a) A8 系列 RCPM 課題 (LN)

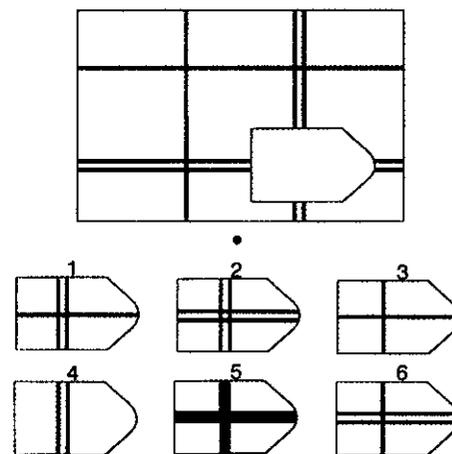


図 1(b) A8 系列 RCPM 対照課題 (LC)

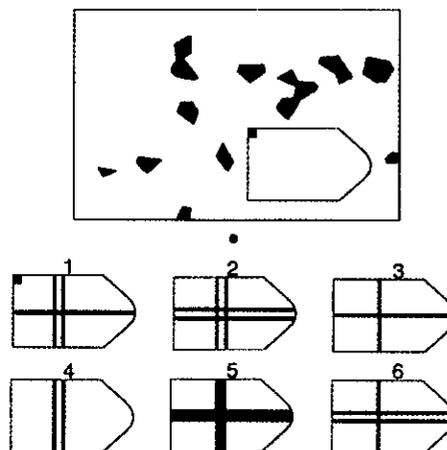


図 2. 若年者(SM-FX) ($Z > 2.32$, Ext. $p < 0.05$)

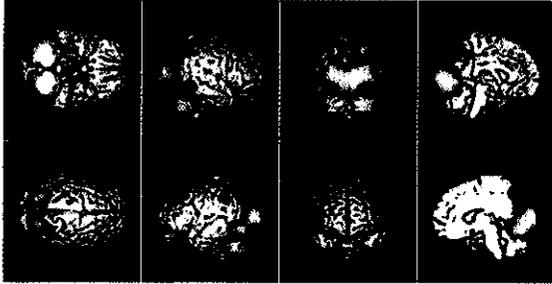
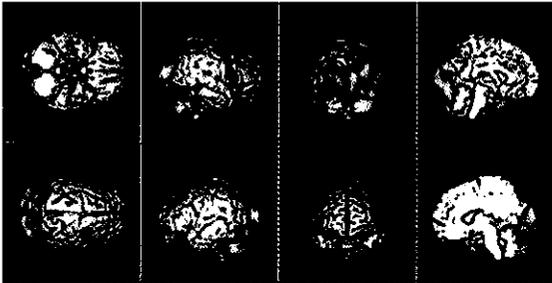


図 3. 高齢者(SM-FX) ($Z > 2.32$, Ext. $p < 0.05$)



F. 研究発表

論文発表

1. Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, Sugiura M, Fukuda H, Ito K, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kojima S. Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts. *Brain Research Bulletin*. 2001; 54: 313-317
2. Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, Sato N, Nakamura A, Kato T, Hatano K, Schormann T, Zilles K, Sato K, Ito K, Fukuda H. Activation Reduction in Anterior Temporal Cortices during Repeated Recognition of Faces of Personal Acquaintances. *NeuroImage*. 2001; 13: 877-890
3. Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study. *Neuropsychologia*.

2001; 39: 1047-1054

4. Suzuki M, Hatano K, Sakiyama Y, Kawasumi Y, Kato T, Ito K. Age-Related Changes of Dopamine D1-Like and D2-Like Receptor Binding in the F344/N Rat Striatum Revealed by Positron Emission Tomography and in Vitro receptor Autoradiography. *SYNAPSE2001*; 41: 285-293
5. Nakamura A, Yamada T, Abe Y, nakamura K, Sato N, Horibe K, Kato T, Kachi T, Ito K. Age-Related Changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans. *Neuroscience Letters*. 2001; 312: 13-16

2. 学会発表

1. 加藤隆司, 新畑 豊, 齋藤敦子, 中村昭範, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 阿部祐士 国療中部・神内 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦 名大・放 河津省司. 中脳領域の PET 画像の統計学的 mapping に関する検討. 日本核医学会第 52 回中部地方会 2001 年 2 月 3 日 名古屋市
2. 加藤隆司, 伊藤健吾, 齋藤敦子, 新畑 豊, 中村昭範, 阿部祐二, 小川美香子, 旗野健太郎, 川角保広, 田島稔久(生体機能研究部): 中脳領域の PET 画像の統計学的 mapping に関する初歩的検討 第 41 回日本核医学会総会 2001.10.17-19. 金沢
3. 新畑 豊, 阿部祐士, 岩井克成, 祖父江元, 加知輝彦, 山田孝子, 鷺見幸彦, 柳澤信夫, 加藤隆司, 伊藤健吾(生体機能研究部): ドパミン D2 レセプターの脳内正常分布の検討 第 42 回日本神経学会総会, 東京, 2001.5.
4. 堀部賢太郎, 祖父江元, 中村昭範, 山田孝子, 加藤隆司, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫(生体機能研究部): 音

- 自動弁別過程の加齢変化 第42会日本神経学会総会, 東京, 2001.5.
5. 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫(生体機能研究部):聴覚中間潜時誘発磁界の加齢変化機序の検討 第42会日本神経学会総会, 東京, 2001.5.
 6. 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫:聴覚中間潜時誘発磁界の加齢変化 第30回日本臨床神経生理学学会学術大会 2001.12.13-15 京都
 7. 新畑 豊, 伊藤健吾, 加藤隆司, 齋藤敦子, 篠野健太郎, 小川美香子, 川角保広. ドパミンD2レセプタの正常分布の検討. 第41回日本核医学会総会 2001.10.17-19. 金沢市
 8. A. Nagano-Saito, T. Kato, Y. Arahata, K. Ito, S. Kawatsu, A. Nakamura, K. Hatano, Y. Kawasumi, T. Kachi. Mutual Correlation of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Activity between Several Dopaminergic Systems. 9TH International Catecholamine Symposium. April 1-5, 2001 Kyoto, JAPAN.
 9. Arahata Y., Ito K., Kato T., Nagano-Saito A., Kawasumi Y., Hatano K., Abe Y., Kachi T., Sobue G. Association between Dopaminergic Impairment and Cortical Glucose Metabolic Change in Parkinson's Disease. 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. April 1-5, 2001 Kyoto, JAPAN.
 10. Kato T., Nagano-Saito A., Arahata Y., Abe Y., Nakamura A., Ogawa M., Suzuki M., Kawasumi Y., Hatano K., Iwai K., Horibe K., Yamada T., Washimi Y., Kachi T., Ito K., Yanagisawa N. [F-18] Fluorodopa Uptake Change in Parkinson's Disease. 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. April 1-5, 2001 Kyoto, JAPAN.
 11. Ito K., Arahata Y., Nagano-Saito A., Abe Y., Kato T., Nakamura A., Kawasumi Y., Hatano K., Yamada T., Kachi T. Dopaminergic Impairment is Related to Cortical Dysfunction in Parkinson's Disease: A PET study. 9TH International Catecholamine Symposium. April 1 - 5, 2001 Kyoto, JAPAN.
 12. Takashi Kato, Atsuko N Saito, Yutaka Arahata, Shoji Kawatsu, Akinori Nakamura, Kentaro Hatano, Yuji Abe, Takako Yamada, Teruhiko Kachi, Kengo Ito. Statistical mapping of the brain stem using [F-18]FDOPA PET image. A basic study. 5th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. June 9-13, 2001 Taipei, Taiwan
 13. Hatano K, Suzuki M, Ogawa M, Kawasumi Y, Kato T, Ito K, Kamei K : Direct and indirect synthesis of fluorine-18 labeled butyrophenones as α 1-adrenoceptor ligands. 14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, June 10-15, 2001, Interlaken, Switzerland
 14. Kato T., Nagano-Saito A., Arahata Y., Abe Y., Nakamura A., Ogawa M., Suzuki M., Kawasumi Y., Hatano K., Iwai K., Horibe K., Yamada T., Washimi Y., Kachi T., Ito K. [F-18] Fluorodopa Uptake Change in Parkinson's Disease with and without Dementia. 48th Annual Meeting Society of Nuclear Medicine, Toronto, Ontario, Canada, June 23-27, 2001
 15. Ito K, Arahata Y, Nagano-Saito A, Abe Y, Kato T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Yamada T, and Kachi T. Dopaminergic

impairment correlates with cortical dysfunction in Parkinson's disease, The 48th SNM annual meeting, June23-27, 2001, Toronto, Canada

16. Ito K, Arahata Y, Nagano-Saito A, Abe Y, Kato T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Yamada T, Kachi T. and Brooks D. Striatal and Extrastriatal Dysfunction in Parkinson's Disease with Dementia. A 6-[18F]fluoro-L-dopa PET Study. European Association of Nuclear Medicine Annual Congress, August 25-29,2001. Napoli, Italia
17. Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Hatano K, Kachi T, Abe Y, Kawasumi Y, Horibe K, Yamada T, Ishigaki T : The MRI-aided spatial normalization of FDOPA Ki image enable us to distinguish the DLB from PD on images 46th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 6-10, 2001. U.S.A

G. 所有権の取得状況

実用新案, 特許の取得なし