

## 長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

アルツハイマー病におけるグリアを介した神経ネットワークの構造的異常およびその精神症状に対する関与の解明 (25-6)

主任研究者 安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科 部長

### 研究要旨

大脳皮質および白質病変の成因のひとつとして、炎症に伴うグリア細胞の活性化が存在する。本研究では、血液バイオマーカーによって脳内グリア活性を評価し、同時にMRIに拡散イメージングにより軸索・樹状突起の密度や方向の定量することで白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常を評価することで、アルツハイマー病におけるグリアを介した白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常の発症機序の一端を明らかにし、その精神症状に及ぼす影響を検証する。

### A. 研究目的

大脳皮質および白質病変の成因のひとつとして、炎症に伴うグリア細胞の活性化が存在する。本研究では、血液バイオマーカーによって脳内グリア活性を評価し、同時にMRIに拡散イメージングにより軸索・樹状突起の密度や方向の定量することで白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常を評価することで、アルツハイマー病におけるグリアを介した白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常の発症機序の一端を明らかにし、その精神症状に及ぼす影響を検証する。

### B. 研究方法

#### (1) 全体計画

#### a) 研究デザイン：症例対照研究

AD患者と健常対照者における神経画像および炎症反応の定量的解析

臨床診断に基づく適格基準を満たすAD患者および健常対照者において、MRI-NODDIモデルおよび血液グリア活性化バイオマーカー解析を実施し、それぞれについて2群での比較検討を行う。2群間で差異がみられた白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク定量値およびグリア活性化定量値の関係性を検証する。さらに白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク定量値とAD患者の認知機能および精神症状の関係についても検証を行う。

#### b) 評価項目

- 1) 血液バイオマーカーを用いた脳内グリア活性の評価
- 2) 専門医による認知機能および精神行動症状の評価
- 3) MRI を用いた脳構造・機能評価
  - a) T1 強調画像：脳形態的評価
  - b) T2 強調画像：脳虚血性変化評価
  - c) Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)：白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常の評価

## (2) 年度別計画

2025 年度および 2026 年度:AD 患者および健常者を対象に認知および精神症状を評価したうえで、MRI により白質一皮質灰白質の構造的ネットワーク異常の評価を定量的に評価し、同時に血液バイオマーカーにより脳内炎症を反映したグリア活性化の評価を行う。

2027 年度:AD におけるグリアを介した白質一皮質灰白質の構造的ネットワークの異常と、その認知・精神症状に及ぼす影響を明らかにする。本研究でグリアを標的としたグリアを標的とした認知症の精神症状に対する新たな治療の開発の基盤形成を図る

## (倫理面への配慮)

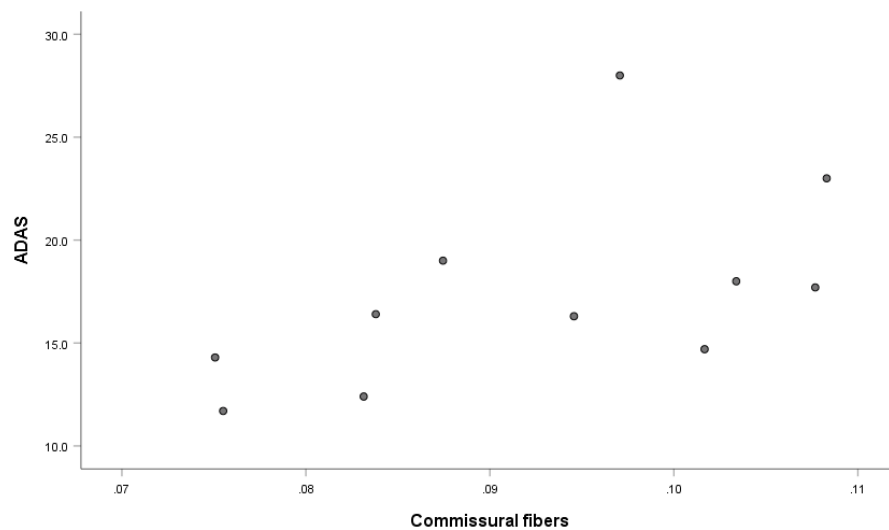
本研究は World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。当センターの倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。

## C. 研究結果

### a)DTI 画像の NODDI 解析に基づく脳神経白質の構造的ネットワーク異常の検討

初年度において、2025 年 9 月の時点で未治療の AD 患者 11 名、に対して血液採取および認知症精神・行動評価の実施のうえ、MRI を用いた NODDI 撮像を行い、白質一皮質灰白質の構造的ネットワークの障害を定量的に評価した。

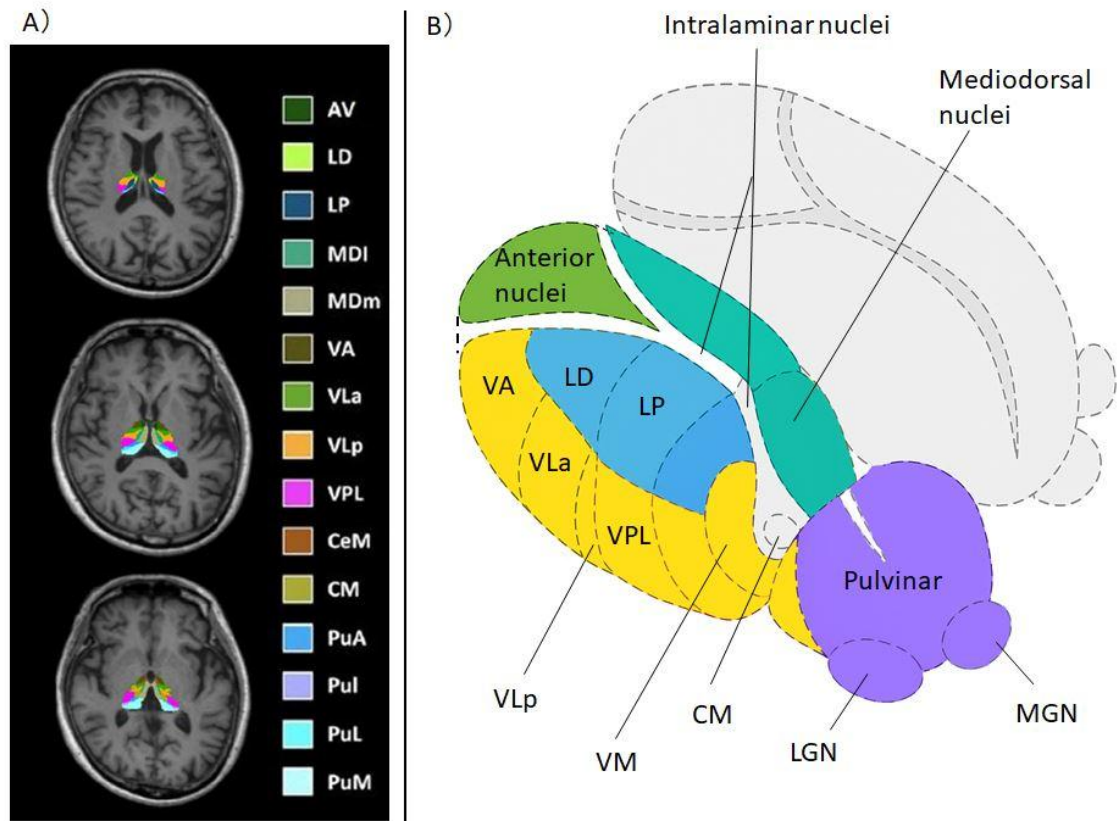
NODDI で得られたパラメーターのうち、fiso: isotropic volume fraction (等方成分体積率) と呼ばれる指標は、変性に伴う軸索の減少に伴い、組織成分が減少することで増大する。AD 患者の認知機能指標: ADAS-J-cog スコアと交連線維、連合線維、投射線維、辺縁系線維における fiso 値の間の関係性を評価したところ、ADAS-J-cog スコアと、交連線維における fiso 値との間に有意な正の相関性が認められた ( $r=0.68$ ,  $p=0.02$ ) (図)。このことは、脳梁を中心とした交連線維のダメージによる左右の大脳半球の神経伝達の低下が、認知機能の低下の進行に関係していることを予想させる



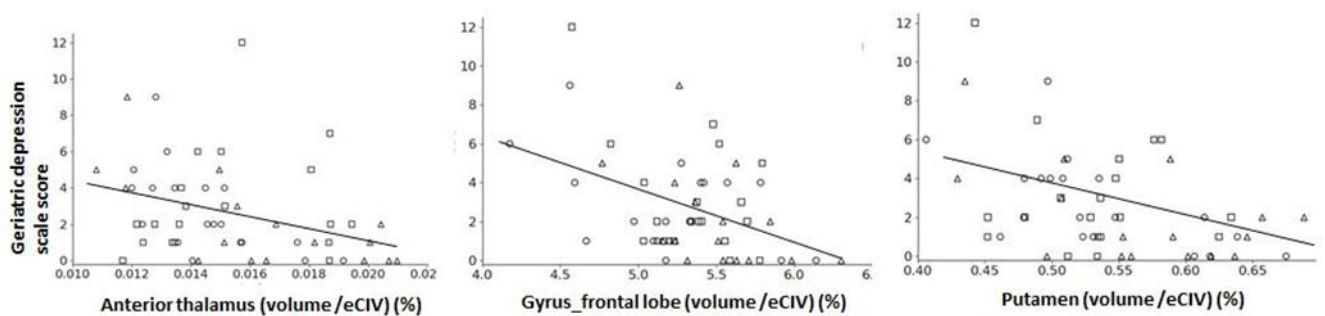
**b) T1 強調画像に基づく高齢者うつ状態の神経基盤となる皮質—線条体—視床—皮質 (cortico-striato-thalamo-cortical : CSTC) ネットワークモデルの検討**

DTI-NODDI 撮像および解析と平行して、脳容積の定量を可能にする T1 強調画像の撮像を行い、これまでに取得した T1 強調画像データと合わせて、認知機能正常者、軽度認知症患者、アルツハイマー型認知症患者の視床—皮質—皮質下の局所脳容積を定量し、被験者の抑うつ傾向の基盤としての、萎縮部位の相互関連的なネットワーク異常を明らかにした。高齢者では障害を伴うことの多い抑うつ症状が一般的である一方で、その基盤となる視床核および前頭—線条体構造の寄与は明らかでない。現代の皮質—線条体—視床—皮質 (cortico-striato-thalamo-cortical : CSTC) ネットワークモデルは、気分調節が前視床核、前頭皮質、線条体ノード間の協調した活動に依存すると仮定している。本研究では、この CSTC ネットワークを構成する領域の体積が、正常認知 (cognitively normal : CN)、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) スペクトラム全体にわたる抑うつ症状と関連するかどうかを検討した。

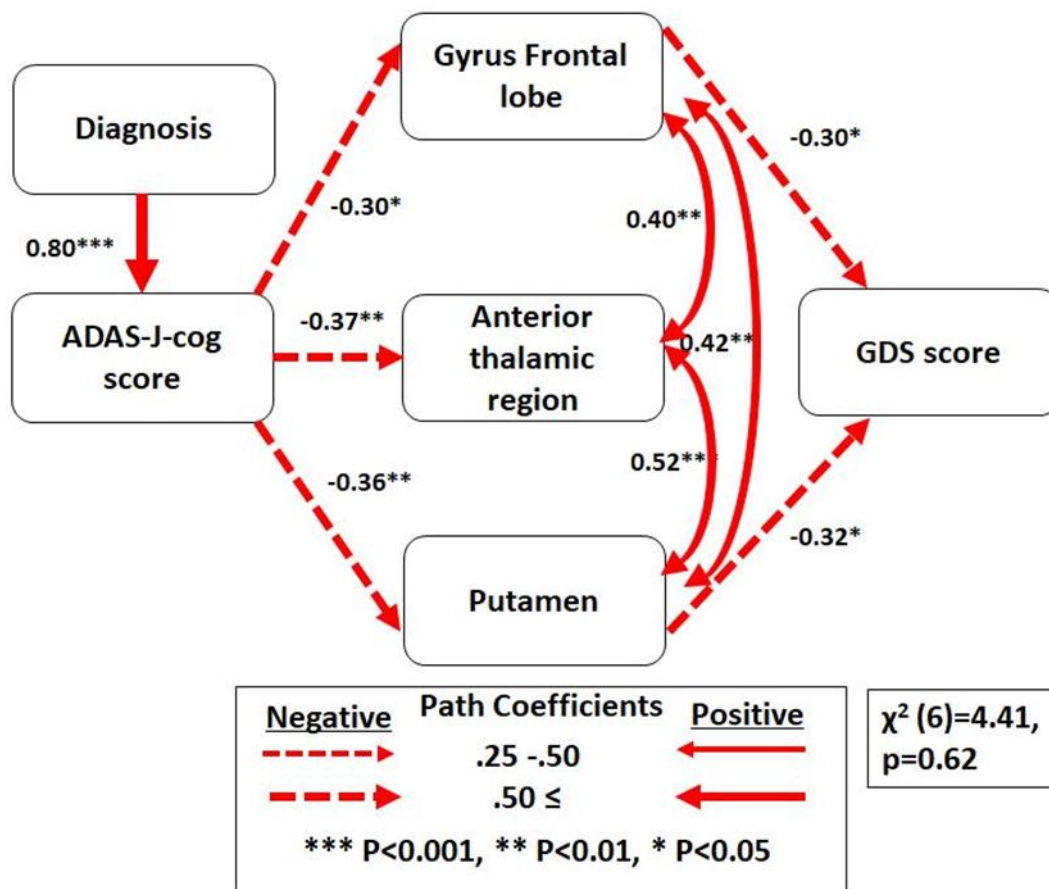
参加者 54 例 (CN 16 例、MCI 19 例、AD 19 例) に 3.0 テスラ MRIT1 強調撮像を実施した。FreeSurfer 7.4.1 を用いて皮質および皮質下体積を算出し、視床を 25 核にセグメントして 6 つのサブリージョンに集約した。各体積は推定頭蓋内容積で補正した。認知機能は ADAS-J-Cog で、抑うつ症状は 15 項目版 Geriatric Depression Scale (GDS-15) で評価した。群間の領域体積は ANCOVA で比較し、ステップワイズ重回帰分析とパス解析により GDS スコアとの独立した関連および媒介的関連を検証した。



視床サブリージョン体積は CN、MCI、AD 間で有意な群間差を示さなかったが、皮質および皮質下構造には広範な萎縮が認められた。前視床核、前頭回、被殻の体積減少は、いずれも独立して GDS 高値を予測した。



パス解析では、ADAS-J-Cog 高値が前視床核、前頭皮質、被殻の体積減少と関連し、これらは相互に正の相関を示した。前頭皮質と被殻の萎縮は GDS に直接の負の影響を及ぼし、一方で前視床核体積はこれら前頭—線条体系ノードを介して GDS に間接的に影響することが示された。



#### D. 考察と結論

##### a) DTI 画像の NODDI 解析に基づく脳神経白質の構造的ネットワーク異常の検討

現時点では NODDI 撮像に関するすべての検査を終えた患者数は 11 例にとどまり、これらのデータから得られた結果は参考にとどまる。しかしながら、当センターの設備、人員、環境下で安定的に血液採取および認知症精神・行動評価を行ったうえで、MRI を用いた NODDI 撮像に基づく白質－皮質灰白質の構造的ネットワークの評価が遂行可能であり、なおかつ得られた指標が認知症に伴う交連線維の構造的異常を示唆したことは、今後の研究において大きな意義があったと考えている。

##### b) T1 強調画像に基づく高齢者うつ状態の神経基盤となる皮質－線条体－視床－皮質 (cortico-striato-thalamo-cortical : CSTC) ネットワークモデルの検討

我々の所見は、CSTCベースのネットワークモデルを支持するものであり、前頭皮質および被殻の萎縮が高齢期抑うつ症状の近位の基盤となり、前視床核の萎縮が視床－前頭－線条体系経路における上流の媒介因子として機能する可能性を示唆する。

今年度から来年度にかけて、検査を継続し、正常認知者およびアルツハイマー型認知症患者を中心にDTI-NODDI撮像被験者数を拡大する。そのうえで、白質－皮質灰白質の構

造的ネットワークの障害と認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的な解析検討を行い、最終年度において、全被験者の血液バイオマーカーの定量結果との関連を検証することで、アルツハイマー病におけるグリアを介した白質-皮質灰白質の構造的ネットワーク異常の発症機序の一端を明らかにし、その精神症状に及ぼす影響を検証する予定である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Plasma IL-6 Levels as a Biomarker for Behavioral Changes in Alzheimer's Disease. Neuroimmunomodulation. 2025;1-21.
- 2: Yasuno F, Nakagome K, Omachi Y, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Leptin and inflammatory pathways in the Alzheimer's disease continuum: Implications for glial activation and neuropsychiatric symptoms. Brain Behav Immun Health. 2025;47:101018.
- 3: Ogata A, Ikenuma H, Yasuno F, Nihashi T, Hattori S, Sato Y, Ichise M, Ito K, Kato T, Kimura Y. First-in-Human Study of [<sup>11</sup>C]NCGG401 for Imaging Colony-Stimulating Factor 1 Receptors in the Brain. J Nucl Med. 2025;66(2):302-308.

##### 2. 学会発表

1. 安野史彦 認知症・フレイルと精神的疲労・うつ状態の多面性 第 67 回日本老年学会 2025/6/27 千葉
2. 安野史彦、中込和幸、大町佳永、木村泰之、小縣綾、阿部潤一郎、南博之、二橋尚志、下田信義、春日健作、池内健、武田章敬、櫻井孝、伊藤健吾、加藤隆司 レプチン：炎症を介して肥満と認知症の精神症状を結びつける媒介因子としての役割 2025/9/27 金沢
3. 小縣綾 安野史彦 二橋尚志 佐藤弥生 横井克典 百田洋之 池沼宏 市瀬正則 伊藤健吾 加藤隆司 木村泰之 [11C]NCGG401 PET によるミクログリアイメージングの臨床評価 第 65 回日本核医学会学術総会 2025/11/14 京都

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
  - なし
- 3. その他
  - なし