

## 論文内容の要旨

論文題目 衝動性変化と認知機能低下の関連性に関する研究

氏名 櫻井 圭介

### <序論>

衝動性は多義的な概念ではあるが、心理学的には、「予見、用心、結果に対する考慮がほとんどあるいはまったくなく気まぐれに行動する傾向」と定義され、衝動性が異常に亢進するとギャンブル中毒、窃盗、暴力、過食などの様々な社会問題を引き起こす。また、衝動制御障害はアルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)を含む神経変性疾患の症状の一つであり、ADの患者が医療を必要とする場合は、認知・記憶的の症状よりも行動・心理的の症状によるものが多いが、ADの衝動性に関する症状の病理学的な分析はほとんど行われていない。ヒトにおいては、衝動性を評価するためにいくつかのパーソナリティテストが開発されており、Barratt Impulsiveness Scale(BIS)が最も一般的な指標として使われている。げっ歯類モデルにおいては、Go/No-Go課題、Stop-signal課題などの様々な行動テストにより、衝動性が評価される。衝動性の制御にはセロトニン神経が関与していると考えられており、動物実験では、セロトニン神経伝達の増減に伴い、衝動的行動が変化することが報告されている。私は修士課程の研究で、ADモデルマウスにおいて、報酬指向飲水課題を用いた行動実験により、衝動性が亢進することを示した。しかし、ADを起因とする衝動性亢進の神経基盤については未だ不明のままである。functional Magnetic Resonance Imaging(fMRI)は精神活動に関連した神経活性を可視化する最も一般的な方法であるが、マウスは脳が小さく体動によるノイズを制御することが困難であることから、覚醒下マウスに対する行動に関連したfMRI研究はほとんど行われておらず、特にADモデルマウスにおける行動に関連したfMRI研究はまったく行われていなかった。したがって、本研究では、覚醒下マウスfMRI用の実験装置および画像解析法を開発し、報酬指向飲水課題中のfMRI実験を行うことでADを起因とする衝動性変化に関連した神経活動を特定することを目的として研究を行った。その後、ADモデルマウスにおいて、衝動行動に関連した神経活動を可視化できることを確認したのちに、より高精度の行動中のマウスのfMRIデータを取得し、報酬獲得時と報酬非獲得時の経時的な脳賦活領域を分析することを目的として、覚醒下マウスのfMRI研究に取り組む韓国Sungkyunkwan大学のグループとの共同研究を行い、超高磁場MRIスキャナーを用いた報酬指向飲水課題中の野生型マウスに対するfMRI撮像を行った。また、ヒトにおいても、ADによる認知機能低下の症状と、衝動性亢進の関連性が示唆されているが、一般の高齢者集団における認知機能と衝動性の関係はほとんど明らかにされていなかった。そこで、地域の高齢者に対して、衝動性と認知機能の関係を重回帰分析により解析し、さらに認知症の進行水準ごとの衝動性を調査した。最後に、一般高齢者の認知機能低下とそれに関連した衝動性亢進の症状の前後関係を分析するために緑茶抽出物を用いた栄養調整による介入試験を利用して、その変化について分析した。

### <結果・考察>

**ADモデルマウスにおける衝動的行動に関連したfMRI研究**

12月齢のADモデルマウスにおいて、報酬指向飲水課題中のfMRI撮像を行い、報酬当たりの舐め行動が増えるというADモデルマウスの衝動的行動に関連した脳活動変化を分析した。fMRI撮像下という条件であっても、MRIスキャナー外で行動実験を行った時と同様に舐め行動が増えるという行動表現型が観察され、報酬課題時にはADモデルマウスにおいて、背側縫線核の活動が異常に高まるということが見出された(図1)。続けて、背側縫線核の過活性化がADによる衝動性亢進そのものの影響ではなく、舐め数が多いという行動自体による影響である可能性を排除するために、トライアル当たりの舐めた数をリグレッサーとして組み込み、再解析を行ったところ、リグレッサーなしの場合と同様に活性化した背側縫線核のボクセルの数がAD群において有意に多いことが確認された。衝動性の制御には脳幹セロトニン作動性システムが重要な役割を果たし、主なセロトニン源である背側縫線核の状態異常は衝動性を変化させ、ADの進行は背側縫線核の局所的な神経炎症を伴うことが知られている。したがって、ADの影響により、背側縫線核の過活性化という異常が起こり、衝動性制御システムの機能不全が起こっていることが示唆された。

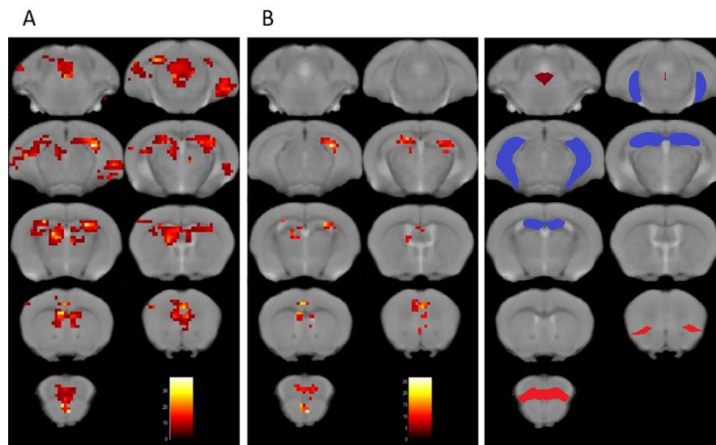
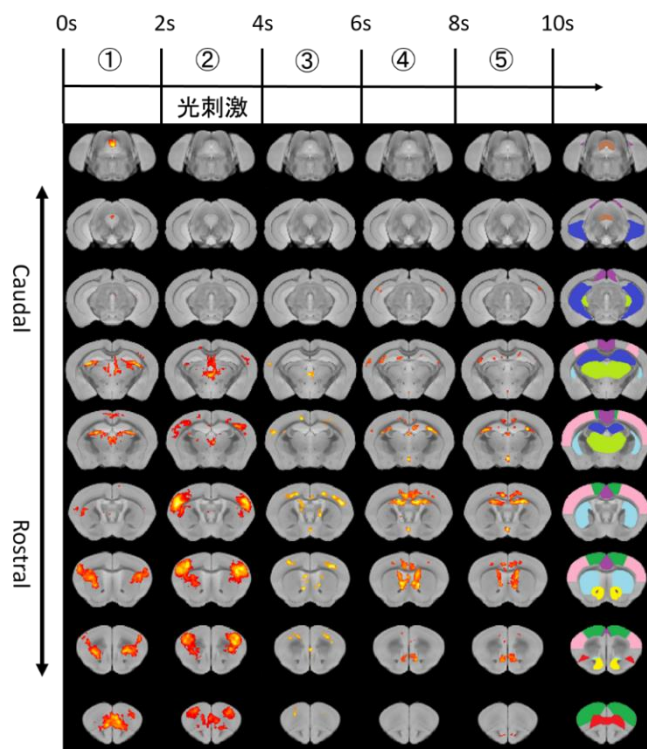


図1 報酬獲得時のAD群(A)と対照群(B)の脳賦活領域  $p < 0.001$  (uncorrected at voxel level)かつ  $p < 0.05$  (FWE-corr at cluster level)の図。n=3 スケールバーはT値を表す。一番右の図は脳領域を示す。こげ茶色は背側縫線核、青は海馬、赤は眼窩前頭皮質の領域を表す。

### 超高磁場MRIスキャナーを用いた報酬指向飲水課題中のマウスfMRI研究

10週齢の野生型モデルマウスに対して、超高磁場MRIスキャナーを用いて、5日間の報酬指向飲水課題中のfMRI撮像を行い、報酬を獲得した場合と報酬を獲得できなかった場合における2秒間ごとの時系列別の解析を行った。その結果、報酬獲得時には線条体と体性感覚皮質においてすべての時系列での賦活が確認され、海馬および側坐核は報酬獲得後の時系列において、前頭前皮質は報酬獲得前の時間軸において、脳賦活が確認された(図2)。一方、報酬非獲得時には、課題の後半の一部の時系列で線条体と帯状皮質の賦活が見られるのみであった。したがって、報酬獲得時には報酬の予測に関わる領域である線条体や水が出るノズルを舐める触覚に関わる体性感覚皮質は全時間軸で賦活するものの、報酬そのものの反応に関わる側坐核やエピソード記憶に関わる海



馬などは報酬獲得後においてのみ賦活し、不必要な時は舐め行動を抑制し、適切なタイミングで舐め行動を行うなどの実行機能に関わる前頭全皮質は報酬獲得前の課題の前半の時系列で賦活する様子が推察された。

図2 報酬獲得時の時系列ごとの脳賦活領域

$p < 0.001$  (uncorrected at voxel level)かつ  $p < 0.05$  (FWE-corr at cluster level)の図。n=28 スケールバーはT値を表す。右端の一行は以下の脳領域を示す。ピンク:体性感覚皮質、水色:線条体、緑:運動皮質、赤:眼窩前頭皮質、青:海馬、黄色:側坐核、黄緑:視床、紫:帯状皮質、茶色:水道周囲灰白質

### 高齢者の認知機能低下に関連した衝動性変化に関する研究

一般の高齢者集団における認知機能と衝動性の関係について調査することを目的として、認知症の診断を受けていない地域の60歳以上の高齢者212人に対して、MoCA(Montreal Cognitive Assessment)、MMSE(Mini Mental State Examination)を用いて認知機能を、WMS(Wechsler Memory Scale)を用いて記憶機能を、BISを用いて衝動性を測定し、それらのスコアについて重回帰分析を行った。その結果、BISにより評価される衝動性はMoCA、MMSE、WMSのスコアすべてに対して負の予測因子であることが示された(表1)。さらに、MMSEおよびMoCAのカットオフ値に基づいて、認知症疑い群、軽度認知障害(MCI)疑い群、健常群に分類したところ、健常群とMCI群の衝動性に有意差はなかったものの、認知症群の衝動性は健常群およびMCI群の衝動性より有意に高かった。したがって、一般高齢者における衝動性の亢進は認知機能の低下にネガティブに関連し、BISは衝動性症状を伴うAD患者の診断に有用な指標になる可能性があることが示唆された。

表1 認知記憶機能と衝動性および共変数との重回帰分析結果

Variable	MoCA			MMSE			WMS		
	<i>B</i>	<i>SE B</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE B</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE B</i>	$\beta$
Age	-0.16	0.04	-0.26***	-0.07	0.03	-0.15*	-0.23	0.06	-0.27***
BMI	0.05	0.08	0.04	-0.06	0.06	-0.07	0.20	0.11	0.11
Sex	-1.86	0.47	-0.29***	-1.18	0.36	-0.25**	-0.99	0.65	-0.11
Education	0.09	0.10	0.06	0.10	0.08	0.09	0.58	0.14	0.29***
BIS	-0.08	0.02	-0.22***	-0.06	0.02	-0.21**	-0.07	0.03	-0.15*
$R^2$	0.21			0.14			0.22		
<i>F</i>	10.67***			2.26***			2.26***		

*B* は偏回帰係数、*SE B* は偏回帰係数の標準誤差、 $\beta$  は標準化偏回帰係数

$R^2$  は重回帰式の決定係数、*F* は重回帰式の*f*値を表す。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

### 横断的コホート研究(介入解析)による高齢者の認知機能低下と衝動性亢進の関係に関する研究

一般高齢者集団における認知機能の低下と衝動性の亢進に関する前後関係を明らかにするために、衝動性・認知機能に対して改善効果が期待される食品である緑茶抽出物の日常的な摂取による介入比較試験を利用して認知機能と衝動性変化に関する分析を行った。認知症の診断を受けていない地域の60歳以上の高齢者54人に対して、1日2回の緑茶抽出物の摂取による介入を行い、認知機能と衝動性に対する影響をランダム化比較試験により調査した。認知機能はMoCAおよびMMSE、記憶機能はWMS、衝動

性は BIS により評価した。その結果、すべての被験者を対象とした検定では有意差がなかったものの、性別ごとのサブグループ解析では女性において MoCA によって測定される認知機能に有意な改善傾向が見られた(表 2)。

表 2 女性サブグループにおける認知心理機能テストスコアの変化

	Start-Up		Follow-Up		Treatment × Time Interaction		
	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo	p Value
MoCA	24.9 ± 2.2	26.8 ± 2.3	26.8 ± 2.4	26.9 ± 1.9	1.9 ± 2.1	0.2 ± 2.0	0.0103*
MMSE	26.9 ± 2.1	27.7 ± 1.4	28.1 ± 1.4	28.3 ± 1.2	1.1 ± 2.3	0.6 ± 2.0	0.5167
WMS	7.0 ± 2.8	5.6 ± 3.7	10.0 ± 3.7	7.6 ± 3.6	3.0 ± 2.7	2.0 ± 2.3	0.2204
BIS-11	61.6 ± 5.9	64.3 ± 6.0	60.2 ± 10.0	64.1 ± 5.3	-1.4 ± 5.1	-0.2 ± 4.7	0.5112

データは平均値と標準偏差を表す。two-way ANOVA, \*p < 0.05.

#### <結論>

本研究により、報酬指向課題中の覚醒下マウス fMRI 研究の実験法と解析法が確立され、その方法論を AD モデルマウスに適応することで、報酬指向課題中の AD モデルマウスにおける背側縫線核の過活性化が見いだされ、この脳機能変化は AD の進行を起因とする衝動性の亢進を反映している可能性が示された。マウスは遺伝子組み換えが容易であるため、脳機能における特定の遺伝子の役割を調査するのに適している。加えて、化学または光遺伝学などのヒトでは実行できない操作も可能であるため、AD マウスモデルの fMRI 研究は AD の進行を理解するために効果的である。さらに、課題遂行下の fMRI イメージングに成功したことで、行動と脳の活動を関連づけて調査することが可能になった。このことは AD の病理を理解するためのマウスを用いた基礎研究を前進させる重要な成果であると言える。また、超高磁場 MRI スキャナーを用いた野生型マウスに対する報酬指向飲水課題中の fMRI 撮像により、非常に高精度な時系列ごとの脳賦活領域を可視化することに成功した。今まで行われた行動中のマウスに対する fMRI 研究に比べてはるかに高磁場な MRI スキャナーを用いることにより、脳が小さいマウスに適したさらに高い信号強度を実現した。また、地域の高齢者を対象とした認知記憶機能と衝動性に関する研究により、衝動性の亢進が認知記憶機能と負の相関にあることが示された。加えて、認知症疑いの群においてのみ顕著な衝動性の高まりが見られたことから、BIS は衝動性亢進の症状を伴う認知症の患者を発見するための指標としての有用性が示された。衝動性の亢進を伴った認知症は認知機能の低下のみを症状とする場合と比べて、生活上の不都合を引き起こす場合が多いので、この意義は大きいと考えられる。また、地域の高齢者を対象とした認知記憶機能と衝動性に対する緑茶抽出物の摂取による介入比較研究により、衝動性の変化に対して、介入による有意な影響は見られなかったものの、女性における認知機能に対しては有意な改善傾向が見られた。これにより、高齢者の認知症に関連した脳機能低下においては、高度な認知機能が初めに低下し、その後に衝動性が亢進するという可能性が示唆され、また、緑茶抽出物が高齢女性の認知機能低下の保護に有益な効果を有している可能性が示された。