

# 博士論文(要約)

衝動性変化と認知機能低下の関連性に関する研究

櫻井 圭介

# 目次

略語一覧 .....	4
要旨 .....	7
はじめに .....	17
第一章 .....	21
1-1. 序論 .....	22
1-1-1. 認知症 .....	22
1-1-2. アルツハイマー病 .....	24
1-1-3. 本研究の目的 .....	26
1-2. 方法 .....	28
1-2-1. 動物 .....	28
1-2-2. 報酬指向飲水課題 .....	29
1-2-3. オープンフィールドテスト .....	33
1-3. 結果 .....	34
1-3-1. 報酬指向飲水行動中の飲水行動分析 .....	34

1-3-2. オープンフィールドテスト .....	34
1-4. 考察.....	37
第二章 .....	39
2-1. 序論.....	40
2-1-1. MRI とは .....	40
2-1-2. fMRI とは .....	41
2-1-3. マウスモデルにおける fMRI 研究.....	42
2-1-4. アルツハイマーモデルマウスにおける fMRI 研究 .....	43
2-1-5. 本研究の目的 .....	44
2-2. 方法.....	46
2-2-1. 動物.....	46
2-2-2. fMRI 用報酬指向飲水課題.....	46
2-2-3. MRI 画像取得法.....	49
2-2-4. MRI 画像前処理法 .....	49
2-2-5. MRI 画像統計解析法 .....	53
2-2-6. 関心領域における BOLD 信号の比較.....	55

2-2-7. 運動実行効果を考慮した解析 .....	55
2-3. 結果.....	56
2-3-1. 報酬獲得時の AD 群および WT 群の脳賦活領域 .....	56
2-3-2. 関心領域における BOLD 信号の比較.....	59
2-3-3. 運動実行効果を考慮した解析 .....	61
2-4. 考察.....	63
第三章(除外).....	66
第四章(除外).....	67
第五章(除外).....	68
結論.....	69
結語.....	74
文献.....	75
謝辞.....	94

## 略語一覽

$A\beta$ :	$\beta$ amyloid
AD:	Alzheimer's Disease
AFNI:	Analysis of Functional Neuro Images
ANOVA:	analysis of variance
APP:	Amyloid precursor protein: APP
ASL:	Arterial Spin Labeling
AUC:	Area Under the Curve
BIS:	Barratt Impulsiveness Scale
BMI:	Body Mass Index
BOLD:	Blood Oxygenation Level Dependent
BPSD:	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
CMAI:	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CN:	Cognitive Normal
CS:	Conditioned Stimulus
DLB:	Dementia with Lewy bodies
EGCG:	Epigallocatechin Gallate

FAD:	Familial Alzheimer's Disease
fMRI:	functional Magnetic Resonance Imaging
FOV:	Field of View
FTD:	Frontotemporal dementia
GE:	Gradient Echo
GLM:	General Linear Model
MCI:	Mild Cognitive Impairment
MMSE:	Mini Mental State Examination
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
NFD:	neurofibrillary tangle
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance
PET:	Positron Emission Tomography
PSEN1:	Presenilin 1
RF:	Radio Frequency
RFP:	Radio Frequency Pulse
ROC:	Receiver Operating Characteristic
ROI:	Region of Interest
rs-fMRI:	resting state fMRI

SAD:	Sporadic Alzheimer's Disease
SE:	Spin Echo
SNR:	Signal Noise Ratio
SPM:	Statistical Parametric Mapping
TE:	Echo Time
TR:	Repetition Time
VaD:	Vascular dementia
VBM:	Voxel Based Morphometry
WMS:	Wechsler Memory Scale
WMS-DR:	Wechsler Memory Scale Delayed Recall

# 要旨

## 衝動性変化と認知機能低下の関連性に関する研究

### <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・記憶的症狀よりも行動・心理的症狀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

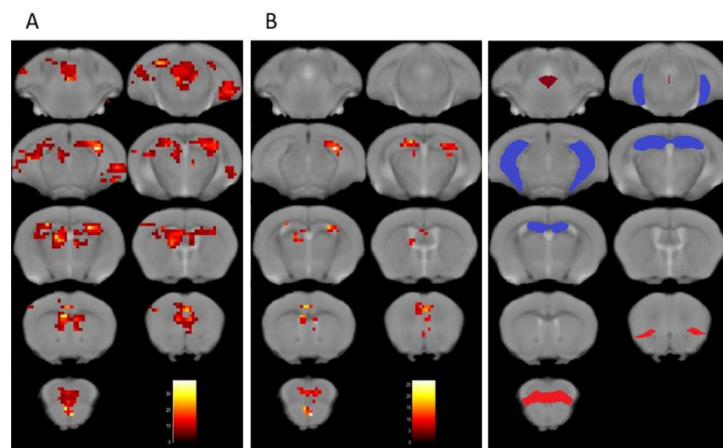


図1 報酬獲得時のAD群(A)と対照群(B)の脳賦活領域  $p < 0.001$  (uncorrected at voxel level)かつ  $p < 0.05$  (FWE-corr at cluster level)の図。n=3 スケールバーはT値を表す。一番右の図は脳領域を示す。こげ茶色は背側縫線核、青は海馬、赤は眼窩前頭皮質の領域を表す。

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。

#### **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、海馬体お

よび側坐核は報酬獲得後の時

系列において、眼窩前頭皮質

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

憶に関わる海馬体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

動を抑制したり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眼

窩前頭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。

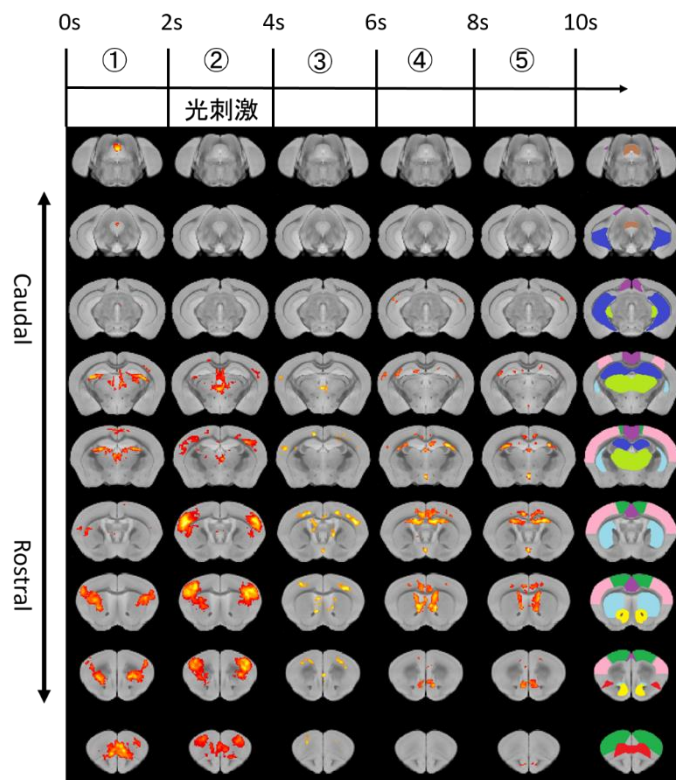


図 2 報酬獲得時の時系列ごとの脳賦活領域

$p < 0.001$  (uncorrected at voxel level)かつ  $p < 0.05$  (FWE-corr at cluster level)の図。n=28 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と負の相関を示し、BISは衝動性症状を伴うAD患者の診断に有用な指標となる可能性が示唆された。

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*
<i>R</i> <sup>2</sup>	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*<sup>2</sup> 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。

## はじめに

様々な精神疾患の症状の一つとして、衝動性の亢進が認識されている。精神疾患において、衝動性制御障害が中核症状とされることはあまりないが、衝動性の亢進は自殺行動、自傷行為、暴力、ギャンブル中毒、窃盗癖、過食などの他者や自分自身を傷つける行為となってあらわれることが多いので、衝動制御障害のメカニズムの解明や治療法の確立が求められている。このように衝動制御障害は重要な問題であるものの、衝動性が多義的な概念であることから、その診断基準さえいまだ明確なものではなく、当然、統一された治療法も確立していない。

心理学的な定義によると、衝動性(impulsivity or impulsiveness)とは「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(Vandenbos, 2006)」とされている。長年、衝動性は一つの行動特性であると考えられてきたが、現在では衝動性につながるいくつかの素因子から構成されるという考えが一般的となり、衝動行動につながる素因子には諸説あるが、正の切迫性(Positive urgency)、負の切迫性(Negative urgency)、感覚探求(Sensation seeking)、計画性の欠如(Lack of planning)、忍耐力の欠如(Lack of perseverance)等の行動特性が衝動性に関与していると考えられている(Fischer et al., 2003; Smith and Cyders, 2016)。ただし、これらの要素は必ずしもそれぞれが独立して

いる訳ではなく、互いに関連していることが多く、また、衝動性につながる素因子についても統一された見解はなく、パーソナリティテストの種類によって、評価される衝動性の素因子は微妙に異なる。また、動物モデルでは衝動性の評価には Go/No-Go 課題、Stop-signal 課題などの行動試験が用いられ、ヒトでは行動試験に加えて、Barratt Impulsiveness Scale(BIS)などのパーソナリティテストによって評価される。

衝動性の病態生理学に関する先行研究により、衝動性の制御には脳幹セロトニンシステムが重要な役割を果たすことが知られており、特に主要なセロトニン源である背側縫線核のセロトニン作動性ニューロン変性は衝動性を変化させることが動物実験と臨床研究の両方において示されている (Rodríguez et al., 2012; Seo et al., 2008)。

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)では内側側頭葉の病変に伴い、認知・記憶機能障害が中核症状となってあらわれるが、衝動性の亢進を含む行動心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)が周辺症状の一つとしてあらわれる (Van Hoesen et al., 2000)。BPSD が進行するにつれて自立した社会生活が困難となり、認知・記憶症状よりもむしろ BPSD の方が医療を必要とする場合が多いが (Keszycki et al., 2019)、AD 研究は中核症状を対象

とするものに偏っており、特に AD における脱抑制、衝動性および過食症などの症状は、病理学的にほとんど分析されていない。

そこで、本稿の研究では、まず、AD モデルマウスに対して報酬指向飲水課題を行い、その飲水行動を分析することで、衝動性の一つである報酬への切迫性の評価を行った。この研究において、AD モデルマウスにおいても衝動性の亢進の症状が観察されたが、AD を起因とする衝動性亢進の神経基盤については不明のままであった。

そこで、fMRI を用いて、AD モデルマウスの報酬指向飲水課題中の神経活動を可視化し、AD の衝動性亢進に関わる脳機能変化を特定することを目指して研究を行った。そのために、覚醒下マウス fMRI に適した頭の動きを制限する専用の実験装置の開発と頭の動きの影響を補正する多段階の解析処理を確立した。そして、12 月齢の AD モデルマウスに対して、報酬指向飲水課題中の fMRI データを取得し、トライアル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機能変化を分析した。ここまでの研究で、覚醒下マウスの fMRI 研究の方法論を確立し、実際に AD モデルマウスの衝動行動に関係した脳機能変化を可視化することに成功したが、MRI スキャナーの性能の問題により、空間分解能がやや低いということや長時間の連続撮像に難があるという制限があった。

そこで、覚醒下マウスの fMRI 研究に取り組む Sungkyunkwan 大学のグループとの共同研究を行い、超高磁場 MRI スキャナーを使用した課題遂行中の野生型マウスに対するより高精度な fMRI 画像による時系列別の解析を行った。

ここまでのマウスを用いた研究により、マウスモデルでも AD による認知機能低下の症状に伴い衝動性亢進の症状が起きることが観察された。続いて、ヒトの場合での認知機能低下と衝動性変化の関連について調査するために、地域の高齢者を対象とした研究に進んだ。ヒトにおいても、AD を原因とする認知機能の低下の症状に伴い、衝動性の亢進が症状として見られることが示唆されているが(Zhao et al., 2016)、一般の高齢者集団における認知機能と衝動性の関係性はほとんど明らかにされていなかった。そこで、地域の高齢者を対象として、加齢に伴う認知機能の低下が衝動性の亢進にどのように関連づけられているかを調査することを目的として研究を行った。

最後に、一般高齢者集団における認知機能低下と衝動性亢進の症状の前後関係を分析するために地域の高齢者に対して、精神症状への有益な効果を持つ緑茶抽出物の補給による栄養調整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。

# 第一章

## アルツハイマー病モデルマウスにおける 衝動行動の評価

## 1-1. 序論

### 1-1-1. 認知症

認知症は進行性の記憶機能障害を中心とした認知機能障害および行動機能障害を主な症状とする疾患である。近年、日本では高齢化に伴い、認知症患者が増加している。日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究の報告書によると、2012年時点の我が国の認知症を有する高齢者の数は約462万人であり、2025年には認知症患者数が約650-700万人に達すると推計されている(二宮ら, 2013)。また、世界的にみても、認知症患者は増加の一途を辿っており、2030年には世界の認知症患者は7470万人に達すると推計されている(Prince et al., 2015)。

アメリカ精神医学会(American Psychiatric Association)の精神障害の診断・統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.)によると認知症の診断には記憶障害が必須であり、それに加えて、失語(言葉の障害)、失行(運動機能は障害されていないが、なすべき行為ができない)、失認(感覚機能は障害されていないが、対象を正しく認識できない)、実行機能障害(計画・抽象化ができない)のうち一つ以上が症状として存在することとされている

(American Psychiatric Association, 1994)。したがって、認知症とは記憶障害を中核症状とするものの、幅広い行動症状を示す可能性のある疾患である。

認知症はその原因となる神経変性疾患により、アルツハイマー病型認知症、脳血管型認知症(Vascular dementia: VaD)、前頭側頭型認知症(Frontotemporal dementia: FTD)、レビー小体型認知症(Dementia with lewy bodies: DLB)に分けられる。その割合については、AD が 70%、VaD が 20%、FTD が 5%、DLB が 5%と報告されている(Cunningham et al., 2015)。



### 1-1-2. アルツハイマー病

AD は認知症の原因として最も頻出する神経変性疾患である。AD は主に老年期に発症し、記憶障害を中心とした進行性の認知機能障害を中核症状とするが、不安・焦燥、うつ、無感動、暴力、妄想、徘徊、多動、過食、注意力障害などの周辺症状が存在する。これらの周辺症状は行動心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)と呼ばれる。

AD には常染色体優性遺伝の形式をとり、若年期に発症する家族性アルツハイマー病(Familial Alzheimer's Disease: FAD)と明確な遺伝性が認められず、大部分が 65 歳以上の老年期に発症し、AD 全体の大部分を占める孤発性アルツハイマー病(Sporadic Alzheimer's Disease: SAD)があるが、双方の病理変化は極めて類似しており、ほぼ同一の過程を経ると考えられている。そのため、AD の治療法及び予防法の確立を目的として、FAD の研究が進められた。AD における基本的な病理変化には、細胞外における老人斑の凝縮蓄積と細胞内における神経原線維変化(neurofibrillary tangle: NFT)という微小管結合タンパク質であるタウの凝集線維化がある。老人斑は  $\beta$  アミロイド( $\beta$  amyloid:  $A\beta$ )を主成分とする膜貫通タンパク質である(Selkoe, 1998)。 $A\beta$  はアミロイド前駆体タンパク質(Amyloid precursor protein: APP)が  $\gamma$ 、 $\beta$ -セクレターゼによる切断によって生じるペプチドであり(Lanz et al., 2004)、主にアミノ酸 40-42 個からなる  $A\beta$  40

と  $A\beta$  42 から構成されている (Games et al., 1995; Joachim et al., 1991; Steiner and Haass, 2000)。特に、 $A\beta$  42 は  $A\beta$  40 よりもはるかに凝集性や神経細胞毒性が高く、アルツハイマー病罹患脳での沈着が多いことが知られている (Jarrett et al., 1993)。FAD の研究により、AD の原因遺伝子として、APP の変異が同定された (Goate et al., 1991)。同じく、AD の原因遺伝子として、プレセニリン 1 (Presenilin1: PSEN1) の変異が同定された (Sherrington et al., 1995)。AD の発症機構としては、APP や PSEN1 の変異により、 $A\beta$  の蓄積が増加し、神経原線維変化が生じ、神経細胞死が起こり、認知症を生じるというアミロイドカスケード仮説が広く支持されている (Hardy et al., 2002)。

本研究では、この 2 つの遺伝子変異を持つ、ダブルトランスジェニックマウスである AD モデルマウス B6C3-Tg(APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup>) を使用した (Jankowsky et al., 2001)。このマウスは 4-6 か月齢から  $A\beta$  の蓄積が観察され (Jankowsky et al., 2004)、12 か月齢までに海馬体と大脳皮質で老人斑を形成することが知られている (Garcia-Alloza et al., 2006)。

### 1-1-3. 本研究の目的

衝動性の亢進は AD を含む様々なタイプの認知症の BPSD の一つとして認識されている (Bidzan et al., 2012; Moretti et al., 2014)。BPSD が進行すると独立した日常生活を維持することは困難になる。認知症の患者が医療を必要とする場合には中核症状である認知障害によるものよりも BPSD による場合が多い (Bidzan et al., 2012; Ritchie and Lovestone, 2002)。しかし、AD 研究は中核症状に関するものが主であり、BPSD の中でも特に衝動性に関わる症状に関する研究はあまり進んでいない (Rochat et al., 2018)。AD における衝動性に関わる症状としては重度のものでは暴力、窃盗癖、ギャンブル中毒などがあり、軽度のものでは多動、過食などがある (Rochat et al., 2008)。

このように AD では衝動性の亢進が症状の一つとして認識されているが、マウスモデルにおける AD 起因の衝動性については言及されていなかった。メタアナリシス研究によると、AD 患者の約 20% が過食症の症状を示し (Shea et al., 2018)、さらに AD モデルマウスにおいても、摂食行動の増加および絶食後の摂食・飲水への感受性の低下が示されている (Adebakin et al., 2012)。このように AD では、報酬に関する感受性に変化があることが知られている。そこで、AD モデルマウスに対して報酬指向飲水課題を行い、飲水行動を分析することで、衝動性の一つである報酬への切迫性を評価することを目的として研究を行った。

また、報酬指向飲水課題における飲水行動の変化が単なる運動性の変化である可能性を排除するために、報酬指向飲水課題に合わせて、自発活動性を評価するためのオープンフィールドテストを行った。

## 1-2. 方法

### 1-2-1. 動物

本研究では、Jackson Laboratory(Bar Harbor, Maine, USA)から購入した B6C3-Tg(APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup>)マウス(以後 AD モデルマウスと表記する)を、当研究室の飼育室内で自家交配したものを使用した。この AD モデルマウスは、Swedish 変異を持つマウス/ヒトのキメラ APP(Mo/HuAPP695<sup>swe</sup>)、及びヒトの変異 PS1(エクソン 9 欠損)を発現するダブルトランスジェニックマウスである。これらの 2 種類の遺伝子は 2 つの発現ベクターによって取り込まれており、それぞれ独立したマウスプリオンタンパク質(PrP)プロモーターで制御されている(Jankowsky et al., 2001)。

飼育環境は、室温を約 22°C に保った 12 時間の明暗サイクルの下、マウスの遺伝子型及び週齢ごとにケージを分別し、通常食として固形飼料 MF(オリエンタル酵母, Tokyo, Japan)と水を自由摂取させた。

報酬指向飲水課題では 12 ヶ月齢 AD モデルマウス(雄 n = 6, 雌 n = 7)およびコントロールとして 12 カ月齢野生型同腹仔(以後 WT マウスと表記する)(雄 n = 6, 雌 n = 7)を使用した。オープンフィールドテストでは 12 ヶ月齢 AD モ

デルマウス(雄 n = 5, 雌 n = 5)およびコントロールとして 12 月齢 WT 同腹仔(雄 n = 5, 雌 n = 5)を使用した。

すべての実験は東京大学動物実験実施規則に従って行った。

### 1-2-2. 報酬指向飲水課題

本研究における報酬指向飲水課題とはスキナー箱を模して設計した装置を使い、マウスの飲水行動を分析することで、衝動性の一つである報酬への切迫性を評価することを目的とした行動実験である。この実験装置は本研究室で設計し、小原医科産業(Tokyo, Japan)に製作を依頼した。

実験のスケジュールは、手術、3 日間の回復期、3 日間の馴化訓練、7 日間の報酬指向飲水課題という 4 つのフェーズで構成される。初日に頭部にプレートを固定する手術を行った。この手術はケタミン(50 mg / kg)/キシラジン(5mg / kg)の筋肉内注射によりマウスを麻酔し、定位装置を使用して、プレートの中心をマウスのブレグマに合わせて固定した。その後、3 日間休養させた。その間、水、餌は自由摂取させた。その後、装置への馴化のために装置のノズルから自由に水を摂取させるリッキングトレーニングを 3 日間行った。リッキングトレーニングは赤外線センサーが舌の舐め動作を検出するたびに、マウスにノズルから水(4  $\mu$ L / lick)が供給されることで行い、250 回水を摂取するまで行った。ま

た、リッキングトレーニングの開始日から、十分な動機づけを行うために水制限を開始した。水制限は飼育ケージから給水ボトルを取り外し、行動実験中にのみ水を提供することで行い、追加で1日あたり2 mLになるように手動で水を補った。その後、7日間の報酬指向飲水課題を行い、舐めた回数、得た報酬の回数を記録した。報酬指向飲水課題は1日につき、300 トライアル行った。

この行動実験は合図とそれに対するマウスの行動と報酬により構成される。スキナー箱における、合図がLEDによる光刺激、報酬が水、レバーが舌の出し入れを感知するセンサーに対応している(Fig. 1)。1つのトライアルは、2秒間の光刺激が与えられてその2秒以内に舌を出すとセンサーが反応して報酬として水(4  $\mu$ L / lick)が与えられるという流れになる(Fig. 2)。

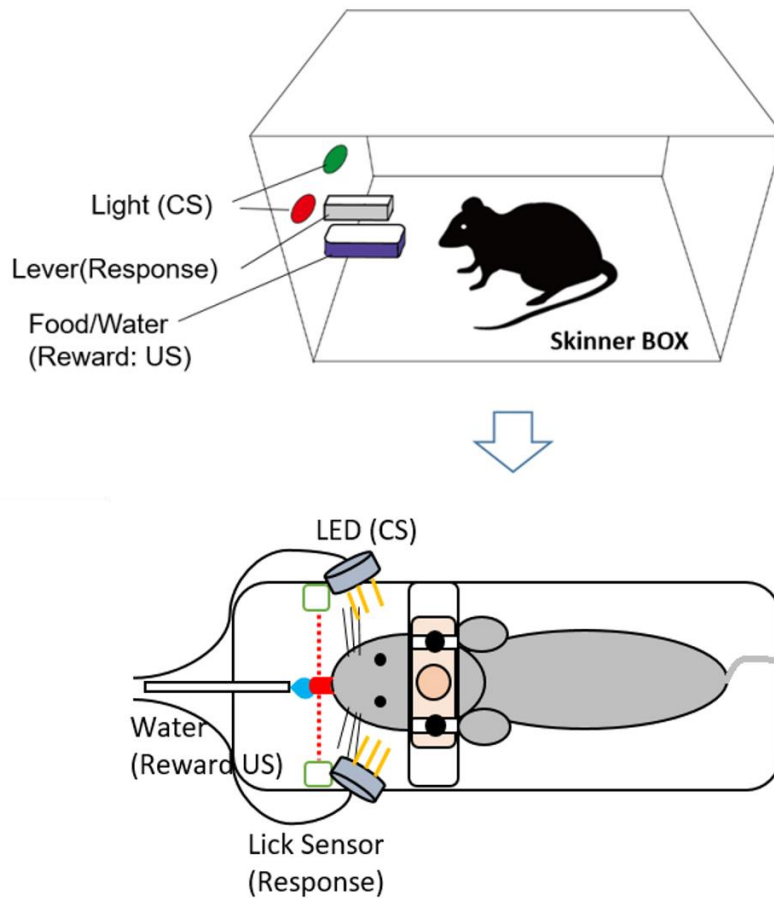


Fig. 1 スキナー箱と報酬指向飲水課題装置の対応

スキナー箱では鳩やラットなど多くの種類の動物を使って行われているが、開発した報酬指向飲水課題装置は頭部固定したマウスを使う小型のものである。

スキナー箱における合図刺激が報酬指向飲水課題装置における両眼側についている LED に、レバーが舌の出し入れを感知する赤外線センサーに、餌供給装置が水ポンプにそれぞれ対応している。



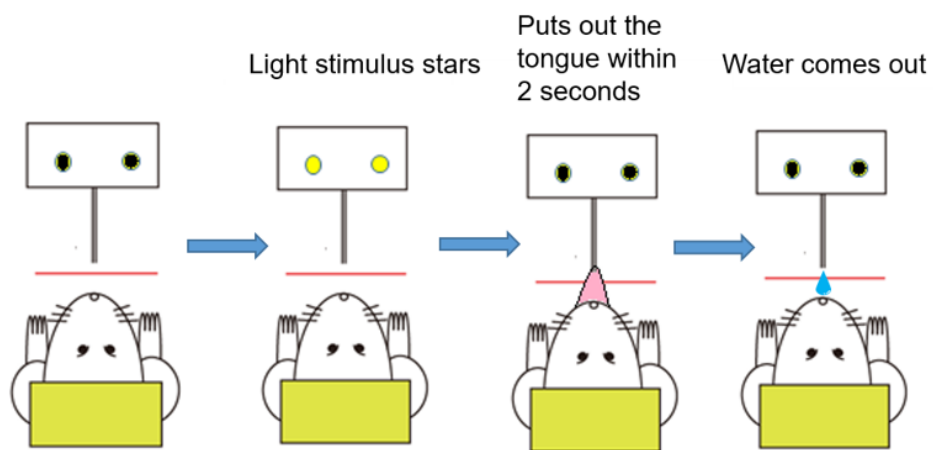


Fig. 2 報酬指向飲水課題の流れ

合図刺激として、LED ライトが 2 秒間点燈する。点燈している 2 秒間の間に舌を突き出すとセンサーが反応し、報酬として水が  $4\mu\text{L}$  与えられる。この一連の流れを 1 トライアルとする。

### 1-2-3. オープンフィールドテスト

オープンフィールドテストは、動物モデルにおける自発的活動性および不安様行動を評価するために、Calvin Hall らによって開発された行動実験である (Stanford, 2007)。げっ歯類は通常、暗闇で壁の近くにいることを好むが、脅迫的な刺激を探求する意欲もある。不安が高まると探索意欲が減り、フィールドを移動する距離が短くなり、フィールドの内側で過ごす時間が短くなる (Ennaceur, 2014)。

本研究では、45 cm×45 cm×30 cm のオープンフィールドチャンバーを使用した。チャンバーの中央にある 20 cm×20 cm の正方形領域をフィールドの内側と定義した。オープンフィールドテストでは、AD マウス(n = 10)と WT マウス (n = 10) を準備した。マウスに 10 分間自由に探索させ、SMART ビデオ追跡ソフトを使用して、移動距離の合計とフィールドの内側で過ごした時間を測定した。

### 1-3. 結果

#### 1-3-1. 報酬指向飲水行動中の飲水行動分析

トライアルあたりの舐め数は AD モデルマウスの方が WT マウスより有意に多かった (Fig. 3A;  $**p < 0.01$ )。1 回の報酬を得るために要した舐め数も AD モデルマウスの方が有意に多かった (Fig. 3B;  $*p < 0.05$ )。

#### 1-3-2. オープンフィールドテスト

フィールドの内側での滞在時間において群間に有意差は見られなかった (Fig. 4A)。また、総移動距離においても有意差はみられなかった (Fig. 4B)。これをもって、AD モデルマウスに特有の自発活動性の変化や不安の増加はないと判断した。

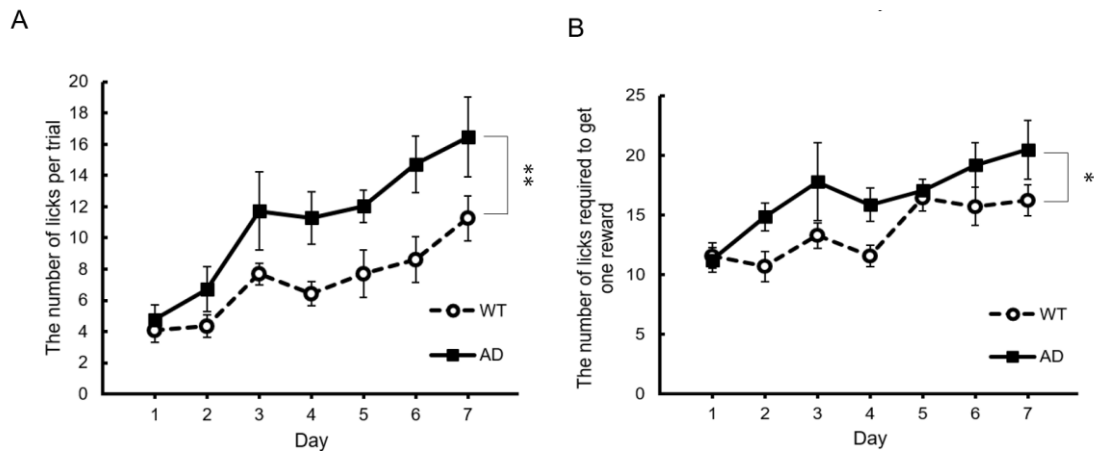


Fig. 3 報酬指向飲水課題の飲水行動結果

(A) トライアルあたりの舐め数は、WT マウスよりも AD モデルマウスで有意に多かった( $p = 0.0014$ )。 (B) 1 回の報酬を得るために要した舐め数は、WT モデルのマウスよりも AD モデルのマウスの方が有意に多かった( $p = 0.0246$ )。図は平均値±標準偏差を表す。\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ; two-way repeated measures ANOVA.

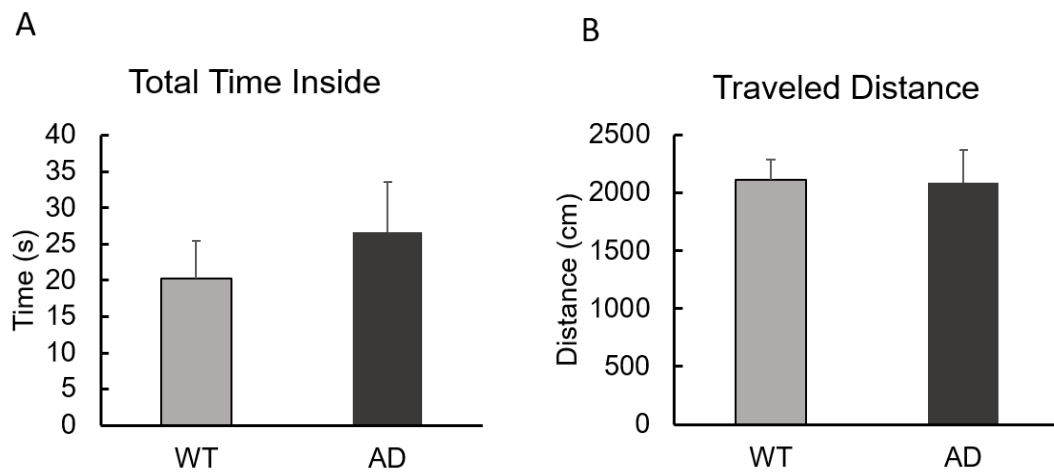


Fig. 4 オープンフィールドテスト結果

(A) フィールド内での滞在時間に有意差はなかった( $p = 0.46$ )。(B) 総移動距離に有意差はなかった( $p = 0.93$ )。図は平均値±標準偏差を表す。 Student's t-test, between the two group.

#### 1-4. 考察

本研究では、AD モデルマウスに対して報酬指向飲水課題を行い、飲水行動を分析することで、衝動性の一つである報酬への切迫性の評価を行った。その結果、報酬指向飲水課題においてトライアルあたりの舐め数は AD モデルマウスの方が WT マウスより有意に多く、1 回の報酬を得るために要した舐め数も AD モデルマウスの方が有意に多かったため、報酬を得るために不必要に多く舌を出している様子が観察された。そのため、報酬への切迫性がみられると判断した。AD 患者の 20%は過食症の症状を示し、マウスモデルにおいても水と餌という報酬の両方でより強い渴望を示すことが知られている (Adebakin et al., 2012; Keene and Hope, 1996; Shea et al., 2018)。また、AD モデルマウスにおいて、衝動性・強迫行動を評価する報酬に関連した選択行動課題での AD の発症に伴う衝動・強迫行動の増加が示されている (Shepherd et al., 2019)。本研究で観察された報酬指向飲水課題でのマウスの飲水行動異常はこれらの報告における報酬に関連した衝動性の亢進という類似の現象である可能性がある。

続いて、報酬指向飲水課題において、不必要に舌を出しているということが、報酬への切迫性ということではなく、単なる活動性の増加であるという可能性を排除するためにオープンフィールドテストを行った。その結果、フィールドの

内側での滞在時間に有意差はなく、総移動距離にも有意差がなかったことから、自発活動性に変化は見られず、報酬指向飲水課題における過剰な報酬への切迫性が単なる自発活動性という運動性の上昇が原因ではないということが分かった。結論として、本研究において、ADモデルマウスでは衝動性が亢進していることが示された。

## 第二章

### アルツハイマー病モデルマウスにおける報酬指向 飲水課題中の fMRI 解析



## 2-1. 序論

### 2-1-1. MRI とは

MRI とは核磁気共鳴現象(Nuclear Magnetic Resonance: NMR)を利用したイメージング法である。NMR とは原子核が静磁場に置かれたとき、共鳴する周波数の電磁波と相互作用する現象のことである。MRI では、生体内に存在している様々な方向性を持つプロトンの歳差運動を MRI 装置内で磁場を与え、磁場と平行方向にプロトンの方向性を統一させ、ラジオ波磁場(Radio Frequency Pulse: RFP)を照射することにより、RFP の照射角度にそれぞれのプロトンが持つ位相が統一される。この状態で RFP を停止することで、それぞれのプロトンが持つ元の基底状態に戻る時に放出される NMR シグナルを検出し、生体画像を取得する。プロトンが縦方向に緩和する時間を T1 緩和、横方向に緩和する時間を T2 緩和と呼び、組織ごとの緩和時間の差によりコントラストを得る。このコントラストを用いることで様々な生体情報を取得し、撮像時間や撮像シーケンスなどを変化させることによりコントラストは変化させることができる。

MRI の最大の特徴は非侵襲的なイメージング法であるということである。二つ目の特徴は、実験方法が多様であることである。MRI は同じスキャナーから、撮像法を変化させることで違った生体情報を得ることができる。MRI の撮像法

には傾斜磁場を用いて水分子の拡散運動を画像化する Diffusion MRI や脳血流や脳代謝を評価することができる Arterial Spin Labeling(ASL)、AD の診断などに使用される脳の体積変化を測定することができる Voxel Based Morphometry(VBM)などがあり、本研究では神経活動の計測を行う functional MRI(fMRI)を使用して実験を行った。

#### 2-1-2. fMRI とは

fMRI とは Ogawa らによって発見された Blood oxygenation level-dependent(BOLD)効果による BOLD 信号を利用した脳機能イメージング法である(Ogawa et al., 1990)。fMRI の撮像原理は以下の通りである。神経活動の活性化により脳で消費される酸素量が増加し、脳内の毛細血管において血中酸化ヘモグロビンが脱酸素化することにより脱酸素ヘモグロビンが増加する。その後、血管の拡張が起こり、血流量が増え、酸化ヘモグロビンが同領域に運ばれることにより、血中脱酸化ヘモグロビンの割合が減少する。脱酸化ヘモグロビンは常磁性体であるため、MRI の磁場が乱され信号値が減少するが、酸化ヘモグロビンは反磁性体であり、磁場への影響量は小さいため、酸化ヘモグロビンの流入することで、弱められていた信号が回復し、fMRI ではこの信号変化を画像化する。つまり、fMRI とは局所的な脳血流の変化を検出することにより神経活動を

間接的に可視化する手法である。fMRI 以外にも脳活動を測定する方法として、パッチクランプ法、脳波測定、Positron Emission Tomography(PET)などがあるが、パッチクランプ法は生きた状態での測定が難しく、脳波は非侵襲的であるものの電極を刺した付近の脳活動しか測定できないという欠点があり、PET は空間分解能が劣り、放射能の影響も懸念されている。そのため、fMRI は最も一般的に用いられる脳機能イメージング法となっている。

### 2-1-3. マウスモデルにおける fMRI 研究

fMRI 研究は主にヒトを対象とした脳機能マッピングや疾患者に特有の神経活動を特定するという医療分野の分野で発展してきた。しかし、ヒトを対象する研究では遺伝子操作や破壊実験ができないため、fMRI 研究が発展していくにつれて、実験動物における fMRI 研究も多く報告されるようになった(dogs; (Berns et al., 2012), pigeons; (De Groof et al., 2013), rhesus monkey; (Fiave et al., 2018))。しかし、実験動物における覚醒下での fMRI はヒトの場合とは異なり、体動を抑えることが難しくその影響が大きいいため、ほとんど行われていない。そのため、実験動物における fMRI 研究はほとんどが麻酔下で行われる安静下 fMRI (resting state fMRI: rs-fMRI)に制限されている(Chin et al., 2006)。しかし、麻酔下においては定常状態の脳機能ネットワークであるデフォルトネットワークが

全体的に低減し(Jonckers et al., 2011)、さらに麻酔下では覚醒下とは異なる領域での脳賦活が見られる(Jonckers et al., 2014)、麻酔薬の種類によって異なる領域での脳賦活が見られる(Zhao et al., 2020)ことなどが報告されている。また、覚醒下でなければ認知・行動に関連した神経活動を分析できないという最も大きな問題がある。このような理由から実験動物における覚醒下での fMRI 研究の発展が求められており、特にマウスは遺伝子操作が比較的簡単であり、疾患モデルも豊富であるため、マウスモデルの覚醒下 fMRI 技術の進展は神経科学全体の発展に大きく貢献する可能性がある。

#### 2-1-4. アルツハイマーモデルマウスにおける fMRI 研究

AD に関する fMRI 研究において、マウスモデルを用いることはオプトジェネティクスやケモジェネティクスなどの人間では実行できない方法を fMRI と組み合わせることで実験を行うことができるため、不可欠な手段である(Abe et al., 2012; Perles-Barbacaru et al., 2011)。また、マウスは実験動物の中でも遺伝子操作が比較的容易であり、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。様々なタイプ AD モデルマウスを用いることで、アミロイドプラーク沈着やタウタンパク質の過剰リン酸化などの特定の AD 関連の現象を分離して調査することが可能になる(Götz et al., 2018)。AD に関する fMRI 研究の多くはヒ

トで行われてきたものの、近年ではこのような理由から AD モデルマウスを用いた fMRI 研究も増加しており、例えば、ヒトの AD 患者での fMRI 研究で見られた皮質と海馬体間の機能的連絡性の低下の現象は AD モデルマウスでの fMRI 研究でも同じように観察されることが知られている (Greicius et al., 2004; Sheline et al., 2010)。

#### 2-1-5. 本研究の目的

AD は認知機能の低下を中核症状とするが、周辺症状として衝動性の亢進を含む BPSD が存在する。衝動性に関する BPSD の中でも、AD 患者の 15~20% は報酬指向活動の異常が起こり、摂食行動への強迫性による過食症の例が見られる (Keene and Hope, 1996; Shea et al., 2018)。過食を含む衝動性に関する症状は AD モデルマウスでも報告され始めている (Adebakin et al., 2012; Shepherd et al., 2019)。これらの報告は、AD マウスモデルが AD における過食症や衝動行動に関連する症状の研究に役立つ可能性があることを示唆している。しかし、AD モデルマウスにおける fMRI 研究はほとんどが麻酔下における rs-fMRI に制限されており、タスク実行中の神経活動を fMRI により分析した例は未だない。BPSD に関する神経活動を分析するためにも AD モデルマウスにおけるタスク実行中の fMRI 技術の確立が求められている (Asaad and Lee, 2018)。また、第一章の研

究において、AD モデルマウスでは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していることが示されている。したがって、本研究では、AD モデルマウスの報酬指向飲水課題中の神経活動を可視化し、AD の衝動性亢進に関わる脳機能変化を特定することを目的として研究を行った。

## 2-2. 方法

### 2-2-1. 動物

12 月齢の B6C3-Tg (APP<sup>swe</sup> / PSEN1<sup>dE9</sup>) ダブルトランスジェニックマウスを AD モデル(雄 n = 3)として、同月齢の野生型同腹仔(雄 n = 3)をコントロールとして使用した。マウスは、12 時間の明暗サイクルの下でグループ飼育した。行動訓練の前までは食物と水を自由に摂取できる状態で飼育され、行動訓練開始後、給水の制限を開始した。飲水制限はトレーニング中およびトレーニング直後にのみ水を飲ませることにより行った。1 日に 2mL の飲水制限により、マウスの体重は正常レベルの 80%以上に保つように注意を払った。すべての実験は東京大学動物実験実施規則に従って行った。

### 2-2-2. fMRI 用報酬指向飲水課題

本研究では、MRI 内で報酬指向飲水課題を行うために PEEK 製の小型頭部固定式報酬指向飲水課題装置の設計を行い、小原医科産業(Tokyo, Japan)により製作された(Fig. 5)。第一章の研究における報酬指向飲水課題装置と同じように合図刺激として LED、報酬として水、反応を検出するために赤外線センサーを利用した(Fig. 5)。実験のスケジュールは第一章の研究と同じように、頭にヘッド

プレートをつけるための手術、3日間の回復期、3日間のリッキングトレーニングを行い、その後、MRI装置内で5日間の報酬指向飲水課題を行った。また、リッキングトレーニングの段階からMRIスキャナー内での環境に馴れさせるために、MRIスキャナーを模したチューブ状のケージの中で録音したMRIスキャン音を流しながら、馴化訓練を行った。fMRI撮像は衝動行動が最も増える最終日のみで行った。本研究における衝動行動とは報酬への切迫性に関連した舐め数の増加であるため、報酬を獲得したトライアルのみを解析に利用した。



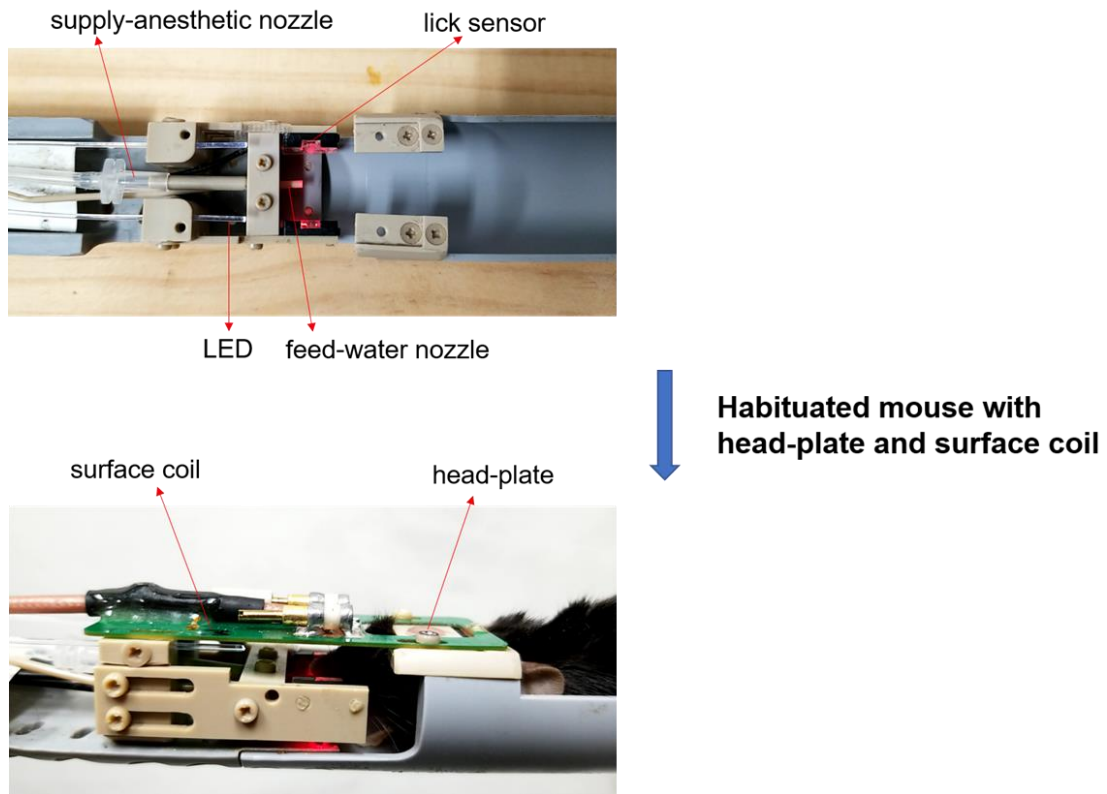


Fig. 5 fMRI 用頭部固定式報酬指向飲水課題装置

本研究で使用した fMRI 用報酬指向飲水課題装置は、報酬指向飲水課題を MRI の中で行えるようにすべて非磁性体で作ったものである。PEEK 製のヘッドバー(0.2 g)で頭部固定を行い、馴化訓練を行ったマウスを使用すると、頭の動きを最小限に抑えることができる。ヘッドプレートの上にサーフェス型の RF コイルを設置し、MR 信号の送受信を行う。

### 2-2-3. MRI 画像取得法

頭部固定式実験装置を用いて、報酬指向飲水課題の最終日の課題遂行中の fMRI データを取得した。MR 信号の送受信には、サーフェス型の RF コイルを使用した。課題の実行前に、2次元マルチスライス高速 Spin Echo (SE) sequence により以下のパラメータを使用して、構造画像を取得した。(TE) / (TR) = 30/2000 ms, フリップ角= 90° , 視野(Field of view: FOV) = 17×17 mm<sup>2</sup>, マトリックスサイズ= 64×64, スライス厚 0.75 mm×6つのスライス, 平均数= 8。その後、fMRI 画像は、SE-EPI を使用して以下のパラメータで取得した。TE / TR = 30 / 2000 ms, フリップ角= 90° , FOV = 17×17 mm<sup>2</sup>, マトリックスサイズ= 64×64, スライス厚 0.75 mm×6つのスライス, 平均数 = 1, タスク実行中のスキャン数(105 fMRI: 15 試行×7 試行あたりのスキャン数)。MRI 画像の取得は本研究室の卒業生である新谷哲平氏と共同で行った。

### 2-2-4. MRI 画像前処理法

MRI 画像は元の画像そのままでは解析することができないので、様々な前処理をする必要がある。本研究では、fMRI 画像の前処理には Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12) というソフトウェアを使用した。画像解析の大まかな流れとしては、まず多段階の前処理を行い、その後、first-level 解析と呼ばれる個

体ごとの解析を行い、そのデータを使用して second-level 解析と呼ばれる集団での解析を行った。前処理には大きく分けて、Slice timing correction, Realignment, Coregistration, Normalization, Smoothing という 5 つの役割がある (Fig. 6)。Slice timing correction とはスライス間の時間的なずれを補正するために真ん中のスライスに合わせて撮像時刻を合わせるという処理である。この処理により、すべてのスライスが同時に撮像が行われたような補正がなされ、すべての機能画像を特定の経時的脳活動に統一することが可能となる。

Realignment とはスライス間の空間的なずれを補正するために 1 番最初のスライスに合わせて他のスライスを合わせるという処理である。fMRI 撮像では、心拍や呼吸などにより脳は少しずつ動いており、Realignment ではその脳の動きを頭蓋の位置を元に X 軸(横)、Y 軸(縦)、Z 軸(高さ)およびそれぞれを軸とした回転の 6 つのパラメータにより補正される。また、この時に、それぞれのスライスが基準となるスライスからどれだけ動いているかというパラメータが出てくるので、このパラメータをリグレッサーとして組み込んで頭の動きの影響を低減させるために利用する。Coregistration とは Normalization を行う前段階として、機能画像に構造画像が合致するようなパラメータを求める処理である。機能画像は解像度が低いので、機能画像取得後に高解像度の解剖学的な MRI 画像である構造画像を取得する。この構造画像を使い、機能画像を標準化する。本研究に

における標準化とは集団解析を行うために、すべての機能画像を標準的な脳のテンプレートに合わせる非線形変換である。Normalization とは構造画像が標準脳に合致するパラメータを求め、Coregistration のパラメータと合わせて機能画像を標準脳に位置合わせする処理である。本研究では、標準脳として疋島らが作成したテンプレートを使用した(Hikishima et al., 2017)。また、Normalization の際には機能画像の変形と同時に画像の不均一性を修正し、画像の強度を正規化した。Smoothing とは、これまでの前処理により生じたノイズや脳の個体差を取り除くために隣り合うボクセルをガウシアンフィルターを用いて平滑化する処理である。この処理により隣り合うボクセルが単独ではなく、関連づけられることにより、信号対雑音比(Signal Noise Ratio: SNR)が上昇する。前処理の内、Normalization 処理のみ放射線医学総合研究所の住吉晃氏が担当した。

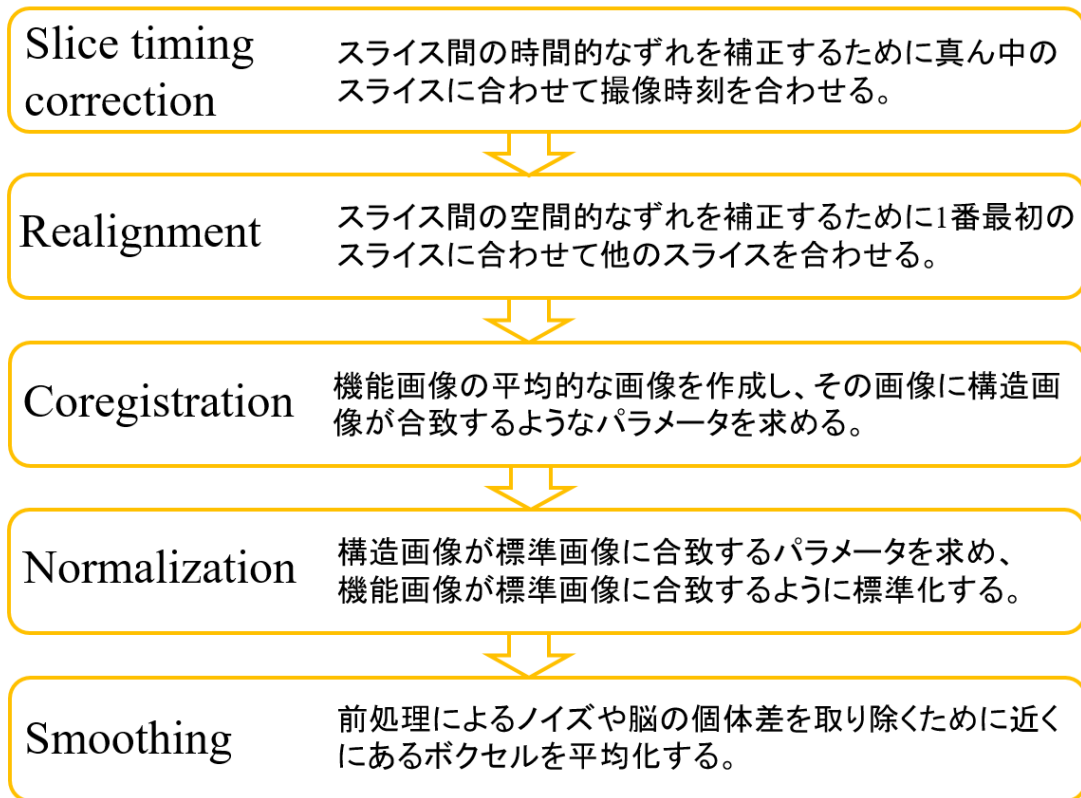


Fig. 6 前処理の役割

Slice timing correction, Realignment, Coregistration, Normalization, Smoothing という一連の前処理により元の fMRI 画像の時間的、空間的なずれおよびそれに伴うノイズが補正され、さらにすべての fMRI 画像が標準脳の上に登録されることにより、集団での解析が可能となる。

## 2-2-5. MRI 画像統計解析法

前処理後は、SPM12 を用いて統計解析を行った。fMRI の統計解析法にはいくつか種類があるが、現在の fMRI 研究では一般線形モデル(General Linear Model: GLM)を用いたボクセルごとの線形重回帰分析による統計解析が一般的であり、本研究では GLM での解析を行った。GLM による統計解析では、各ボクセルにおける信号変化の時系列データを従属変数、各条件に重みづけしたデータを独立変数として、条件間のコントラストを作ることで検定を行う。GLM の基底関数には SPM12 の標準の基底関数として装備されている刺激の 4~6 秒後にピークに達し、12~15 秒でアンダーシュートを起こし、約 20 秒でベースラインに戻る血流動態応答関数(hemodynamic response function: HRF)を使用した。その際に、Realignment で計算された 6 次元の頭の動きのパラメータを追加の説明変数として GLM に追加し、BOLD 信号に対する頭の動きの影響を緩和した。本研究では特に、AD を起因とする報酬への切迫性に関連した神経活動を可視化することが目的であったため、報酬を獲得した時のトライアルのみの fMRI データを利用し、合図刺激の直前の 2 秒間のベースラインの BOLD 信号に対して合図刺激直後の 2 秒間の有意に BOLD 信号が増加しているボクセルを抽出し、t 値によるコントラストマップを作成した。このコントラストマップを構造画像に重ね合わせることでどの領域で神経活動が高まっているかを視覚化

できる。その後、AD 群と WT 群の脳賦活領域の違いを推定するために、個別解析での結果を基に各群での集団解析を行った。集団解析では群ごとの脳活性化領域を、one sample t-test により検定した。続いて、AD 群に固有の報酬指向行動中の脳賦活領域を特定するために、WT 群よりも有意に活性化された AD 群の脳領域を two sample t-test により検定した。

GLM による統計解析では各ボクセルが独立であるとして検定されるため、有意水準を補正しなければ、偽陽性が生じる可能性が高まる。最も保守的な方法としては、ボクセルごとに Bonferroni 補正を用いた多重比較補正を行う手法があるが、非常に厳しい条件であるため、有意な神経活動が全く見えなくなってしまうことも少なくない。その場合は、多重比較補正を行わずに検定することになるが、そのままでは統計的な信頼性にかけるので、クラスタサイズによる閾値決定を行う。この手法は Xiong らと Forman らが別々に発表したもので、各有意水準における賦活化ボクセルとそのボクセルの連続的な集合であるクラスタサイズの大きさにより検定の厳しさを確保するというものである (Forman et al., 1995; Xiong et al., 1995)。本研究では、各ボクセルを独立として (uncorrected と表記される)、ボクセルごとの有意水準が  $p < 0.001$  (uncorrected) かつ Bonferroni 補正を行った (FWE-corrected と表記される) クラスタサイズの有意水準が  $p < 0.05$  (FWE-corrected) の領域を有意な賦活化領域とした。

#### 2-2-6. 関心領域における BOLD 信号の比較

その後、AD 群において顕著な脳賦活が見られた領域であり、衝動性制御に関わる脳幹セロトニン作動性システムの構成要素である背側縫線核の詳細な分析を行うために、関心領域(Region of Interest: ROI)解析を行った。マウスアトラスに基づいて、尾側背側縫線核および吻側背側縫線核の ROI マスクを作成した (Franklin and Paxinos, 2008)。ROI 解析においては、関心領域における個別解析の活性化ボクセルの数を Mann-Whitney's U test により検定した。加えて、関心領域における活性化ボクセルの数と本研究における衝動性亢進の指標であるトライアルあたりの舐め数の相関関係を調査した。

#### 2-2-7. 運動実行効果を考慮した解析

AD モデルマウスの背側縫線核のより高い神経活動が AD 関連の症状によるものではなく、舐め数が多いという単なる運動実行効果によるものである可能性を排除するために、トライアルごとの舐め数を交絡リグレッサーとして組み込んだ場合の個別解析を行い、同じ ROI を利用して、吻側および尾側縫線核の活性化ボクセルの数を検定した。



## 2-3. 結果

### 2-3-1. 報酬獲得時の AD 群および WT 群の脳賦活領域

集団解析の結果、AD 群と WT 群の両方で、BOLD 信号が有意に増加した領域が検出された(Fig. 7)。AD 群ではより広い範囲の賦活化領域が観察され、特に背側縫線核、海馬、眼窩前頭皮質で顕著な活性化が観察された(Fig. 7A)。一方、WT 群は、海馬、眼窩前頭皮質の賦活が観察され、背側縫線核では活性化は観察されなかった(Fig. 7B)。AD 群に固有の神経活動を特定するために、WT 群よりも有意に高い BOLD 活動を示した AD 群の脳領域を検定した結果、背側縫線核と右側海馬で有意に高い BOLD 信号の上昇が見られた(Fig. 8)。一方、AD 群よりも有意に活性化された WT 群の脳領域はなかった。

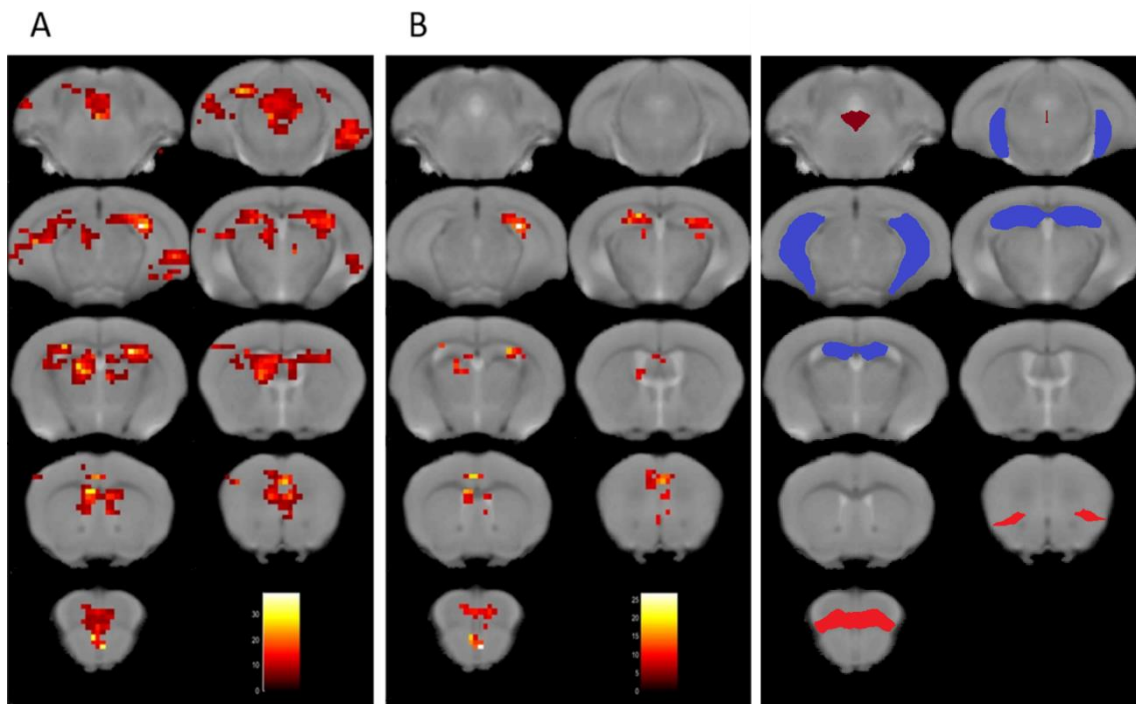


Fig. 7 AD 群(A)と WT(B)群における脳賦活領域

$p < 0.001$  (uncorrected at voxel level) かつ  $p < 0.05$  (FWE-corrected at cluster

level)における脳賦活領域。AD (n=3), WT (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。こげ茶は背側縫線核、青は海馬、赤は眼窩前頭皮質の領域を表す。

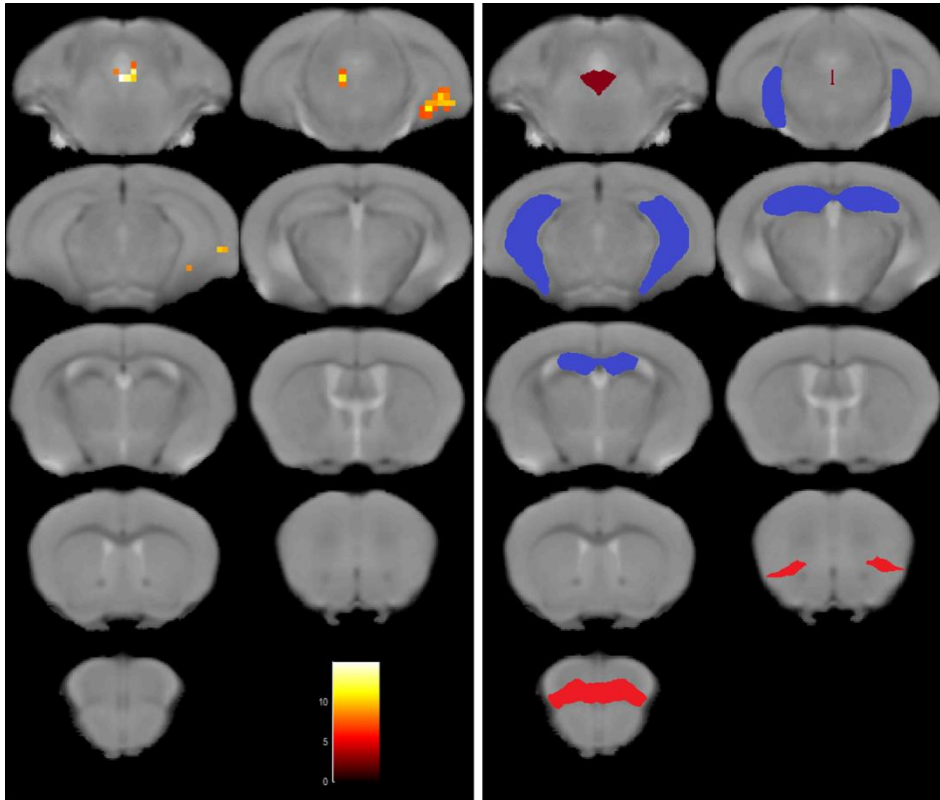


Fig. 8 WT 群に対して AD 群の方が有意に賦活した脳領域

$p < 0.001$  (uncorrected at voxel level) かつ  $p < 0.05$  (FWE-corrected at cluster level)における脳賦活領域。AD (n=3), WT (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。こげ茶は背側縫線核、青は海馬、赤は眼窩前頭皮質の領域を表す。

### 2-3-2. 関心領域における BOLD 信号の比較

尾側背側縫線核および吻側背側縫線核の ROI に設定し、個別解析における活性化ボクセル数について検定を行ったところ、AD モデルマウスにおいて、尾側背側縫線核(\*  $p = 0.037$ )と吻側背側縫線核(\*  $p = 0.046$ )の両方で活性化ボクセルが有意に多かった。さらに、背側縫線核の過活性化と衝動性行動の相関を調査するために、背側縫線核における活性化ボクセルの数と報酬獲得時のトライアルあたりの舐め数の平均数との相関係数を計算したところ、尾側背側縫線核( $R = 0.81$ )と吻側背側縫線核( $R = 0.80$ )の両方で大きな相関関係があった(Fig. 9)。

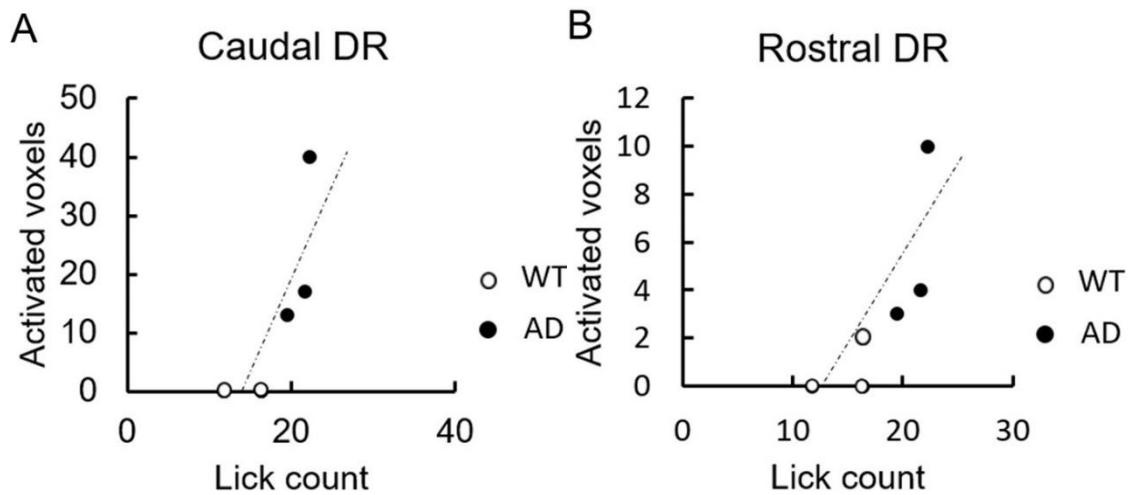


Fig. 9 報酬指向飲水課題における衝動行動と尾側背側縫線核(A)、吻側背側縫線核(B)の活性化ボクセルの相関関係

縦軸は関心領域における有意に活性化したボクセルの数を表し、横軸は報酬獲得時のトライアルの舐め数の平均値を表す。AD (n = 3, 白丸)、WT (n = 3, 黒丸)。尾側背側縫線核( $R = 0.814$ ,  $p = 0.037$ ; A)および吻側背側縫線核( $R = 0.803$ ,  $p = 0.046$ ; B)。\*  $p < 0.05$ ; Mann-Whitney's U test。R はピアソンの相関係数を表す。

### 2-3-3. 運動実行効果を考慮した解析

さらに、AD モデルマウスの背側縫線核の過活性化が運動の実行によるものではなく、AD 関連の症状によるものであることを確認するために、交絡リグレッサーを追加して再解析したところ、AD モデルマウスは、交絡リグレッサーなしの場合と同様に、尾側背側縫線核(Fig. 10A; \*  $p = 0.034$ )と吻側背側縫線核(Fig. 10B; \*  $p = 0.034$ ) の両方で、活性化ボクセルの数が有意に多かった。すべてのWT マウスでは、背側縫線核において有意に活性化されたボクセルはなかった。

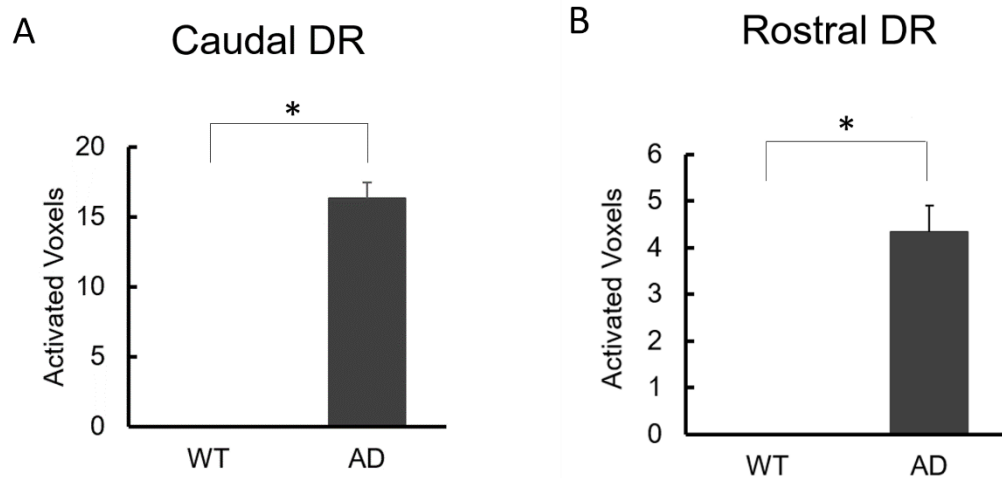


Fig. 10 運動実行効果を組み込んだ尾側背側縫線核(A)、吻側背側縫線核(B)の活性化ボクセルの数

グラフは関心領域における有意に活性化したボクセルの平均値および標準偏差を示す。尾側背側縫線核(Fig. 10A; \*  $p = 0.034$ )と吻側背側縫線核(Fig. 10B; \*  $p = 0.034$ )の両方で、活性化ボクセルが有意に多かった。\*  $p < 0.05$ ; Mann-Whitney's U test。

## 2-4. 考察

この研究では、過食症および強迫性応答に関連する衝動性の亢進という AD モデルマウスの行動異常の背景となる神経活動を分析する実験システムを作成した。報酬指向飲水課題中の fMRI 撮像により、AD モデルマウスでは、背側縫線核および、片側のみであるが海馬で異常に高い活性化を示した。海馬を含み海馬体は AD 患者で最も早く、最も顕著に影響を受ける脳構造の一つであり (Braak et al., 2011)、これに続いて辺縁系の変性が続く。fMRI 研究では、MCI を含む AD に先行するいくつかの条件で海馬の活動亢進が観察され (Celone et al., 2006; Quiroz et al., 2010)、MCI 被験者の認知機能低下を予測すると報告されている (Miller et al., 2008; O'Brien et al., 2010)。これらの報告は、脳血流動態の増進が機能の改善につながるという一般的な見解と矛盾しているように感じられるが、AD 患者の認知障害に伴って海馬の過活性化が起こり、さらに抗てんかん薬を使用して、その活性を抑えることで認知機能が回復するということが知られているように (Bakker et al., 2012)、正常な状態に比べて神経活動の活性が高まる場合でも機能不全は起こり得る。したがって、本研究で観察された AD モデルマウスの海馬の活動亢進は、先行研究における認知機能障害関連神経活動と同様の現象が起きていることを示唆している。



また、交絡リグレッサー(各トライアルにおける舐め数)を含む分析の結果、ADモデルマウスの背側縫線核の活動亢進も観察された。脳幹のセロトニン作動性システムは衝動性を制御するために重要な役割を果たし(Denk et al., 2005; Mobini et al., 2000)、主要なセロトニン源である背側縫線核の抑制は、遅延報酬への耐性を減らし、高難易度選択を回避することで衝動性を変化させることが知られている(Miyazaki et al., 2012; Xu et al., 2017)。ADが進行するにつれて、背側縫線核におけるセロトニン作動性ニューロンの喪失、老人斑、過剰リン酸化タウの蓄積、それに局所的な神経炎症が起きることが知られている(Ehrenberg et al., 2017; Halliday et al., 1992; Ishii, 1966; Metaxas et al., 2018)。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状態異常が起こり、脳幹セロトニン作動性システムの機能不全により衝動性が高まっていることが示唆された。

本研究は観察研究であるため、神経活動と行動表現型との相関関係は示すことができたが、ADにおける衝動性の亢進と背側縫線核の状態異常の因果関係は完全に証明できていないという制限がある。したがって、今後の研究では、マイクロダイアリシス法を用いたADモデルマウスにおける背側縫線核でのセロトニン量の測定とパーソナリティ障害において衝動性を改善すると報告されているセロトニン再取り込み阻害薬(Coccaro et al., 1997; Markovitz et al., 1991)の投与による衝動行動の変化を分析することが考えられる。

本研究では、覚醒下 fMRI を使用して、タスク実行中に初めて AD モデルマウスの神経活動を視覚化することに成功した。この方法を用いることで AD モデルマウスの BPSD と関連する神経活動を調査することができる。したがって、本研究の実験システムは AD の病因を理解するための情報を提供し、AD の基礎研究を前進させることが期待される。

### 第三章(除外)

野生型マウスにおける高性能 MRI スキャナーを用いた報酬指向飲水課題中の脳活動の時系列解析

## 第四章(除外)

地域の高齢者集団における  
認知機能低下に関連した衝動性変化の評価

## 第五章(除外)

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

## 結論

第一章の研究では、AD モデルマウスに対して報酬指向飲水課題を行い、飲水行動を分析することで、衝動性の一つである報酬への切迫性の評価を行った。その結果、報酬指向飲水課題において報酬を得るために不必要に多く舌を出しているため、衝動性の一要素である報酬への切迫性がみられ、さらにオープンフィールドテストの結果より、自発活動性に変化は見られず単なる運動性の上昇が原因ではないということが分かった。結論として、AD モデルマウスにおいて、衝動性が亢進していることが示された。

第二章の研究では、AD モデルマウスに対して報酬指向飲水課題中の fMRI 撮像を行い、AD モデルマウスの衝動的行動に関連した脳機能変化を分析した。その結果、AD モデルマウスの報酬課題遂行時の衝動行動と関連して、背側縫線核の過活性化が起きていることが示された。この結果は運動効果を考慮した場合でも同様の結果となった。この結果と先行研究を踏まえ、AD の影響により、背側縫線核の過活性化という状態異常が起こり、脳幹セロトニン作動性システムの機能不全により衝動性が高まっていることが示唆された。AD モデルマウスにおいて課題遂行下の fMRI イメージングに成功したことで、マウスを用いた AD

の基礎研究において、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。

第三章の研究では、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の変化を分析することを目的として、超高磁場 MRI スキャナーを用いて、10 週齢の野生型マウスに対して、報酬指向飲水課題中の fMRI データを取得した。そして、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、海馬体および側坐核は報酬獲得後の時系列において、眼窩前頭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。一方、報酬非獲得時には、課題の後半の一部の時系列で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体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する働きや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眼窩前頭皮質は報酬獲得前である課題の前半で賦活する様子が推察された。

第四章の研究では、一般高齢者集団における認知機能低下と衝動性変化の関係を調査するために、地域の高齢者を対象として認知心理機能検査を行い、加齢に伴う認知機能の低下が衝動性の亢進にどのように関連づけられているかを調査した。その結果、一般の高齢者集団において、衝動性の亢進は、認知機能スコアと記憶機能をスコアの両方に負の相関があることが明らかになった。その傾向は特に認知機能が認知症疑いの水準まで低下した場合に顕著であった。したがって、衝動性の亢進という症状は認知症の進行と関連していることが示された。この研究により、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によって測定される衝動性はBPSDの衝動性症状を伴うタイプの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された。

第五章の研究では、一般高齢者集団における認知機能低下と衝動性亢進の症状の前後関係を分析するために、地域の高齢者に対して、衝動性・認知機能に対して有益な効果が期待される緑茶抽出物の摂取による介入試験を行い、その関係を分析した。その結果、緑茶抽出物の摂取により、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。一方、他の認知機能検査および衝動性評価検査については、弱い傾向はあるものの、有意差は得られなかった。したがって、高齢者の認知症に関連した脳機能低下においては、MoCAで評価できる認知機能が初めに低下し、その後



衝動性が亢進するという可能性が示唆された。また、緑茶抽出物の毎日の補給が臨床的に正常な高齢女性の認知機能低下の保護に有益な効果をもたらす可能性が示された。

結論として、衝動性を主題とした本研究では、AD モデルマウスにおいて、報酬指向飲水課題中に報酬を得るために不必要に多く舌を出すという衝動性の一要素である報酬への切迫性がみられ、その行動表現型に関連した神経活動を fMRI により解析すると、AD モデルマウスでは背側縫線核の異常活性化が観察されたため、AD の影響による脳幹セロトニン作動性システムの機能不全により衝動性が高まっていることが示唆された。さらに、高性能の MRI スキャナーにより、野生型マウスにおいて報酬指向飲水課題中の時系列ごとの解析を行ったところ、衝動性に関わる現象としては、合図刺激の前の時間軸において、眼窩前頭皮質の活性化が見られた。このことから、情動に対する不必要な反応を抑制する機能を司る眼窩前頭皮質の働きにより合図刺激が与えられるまでの時間軸において、舌を出すという行動を抑制していることが推察された。さらに、ヒトにおける認知機能と衝動性について調査するために、地域の高齢者において認知心理機能検査を行い、その関係を重回帰分析により解析したところ、一般高齢者集団において、衝動性は認知機能に対して負の影響を与えていることが示され、特に認知症疑い水準では特に衝動性が亢進している傾向があることが示された。

最後に、栄養調節介入を利用した衝動性亢進と認知機能低下の前後関係の調査を目的とした研究により、衝動性変化に対する有意な影響は観察されなかったが、女性において一部の認知テストでの改善効果が見られたことから、一般高齢者集団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た。

## 結語

本博士論文では、動物モデル並びに高齢者コホート研究を通じて、認知機能低下と衝動性亢進の関係性を明らかにする研究を実施した。その結果、認知症の進行により、変性を受ける脳領域が拡大することに伴って、認知機能の低下が起こり、それに引き続き、衝動性が亢進することが本研究の結果から示唆された。認知症には「中核症状」と「行動・心理症状 (BPSD)」という、大きく分けると2つの症状があるとされているが、衝動性亢進を切り口にした本論文において、この2つの症状が、連続的に生じることを理解する上での新たな視座を得ることが出来た。

## 文献

Abe Y, Sekino M, Terazono Y, Ohsaki H, Fukazawa Y, Sakai S, Yawo H, Hisatsune T (2012) Opto-fMRI analysis for exploring the neuronal connectivity of the hippocampal formation in rats. *Neurosci Res.* 74: 248-255.

Adebakin A, Bradley J, Gümüşgöz S, Waters J, Lawrence B (2012) Impaired satiation and increased feeding behaviour in the triple-transgenic Alzheimer's disease mouse model. *Plos One.* 7: e45179.

Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT (2010) Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *Eur J Neurosci.* 31: 2292-2307.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7: 270-279.

Allison PD (1999) *Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application.* SAS Publishing, Cary.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 4<sup>th</sup> ed. Washington DC.

Andrade LF, Alessi SM, Petry NM (2013) The effects of alcohol problems and smoking on delay discounting in individuals with gambling problems. *J Psychoactive Drugs.* 45: 241-248.

Asaad M, Lee JH (2018) A guide to using functional magnetic resonance imaging to study Alzheimer's disease in animal models. *Dis. Model Mech.* 11: dmm031724.

Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC (2011) A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage.* 54: 2033-2044.

Badre D, Kayser AS, D'Esposito M (2010) Frontal cortex and the discovery of abstract action rules. *Neuron*. 66: 315-326.

Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, Yassa MA, Bassett SS, Shelton AL, Gallagher M (2012) Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*. 74: 467-474.

Barratt EE (1959) Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*. 9: 191-198.

Berns GS, Brooks AM, Spivak M (2012) Functional MRI in awake unrestrained dogs. *PLoS One*. 7(5).

Bertoux M, De Souza LC, Zamith P, Dubois B, Bourgeois-Gironde S (2015) Discounting of future rewards in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 29: 933-939.

Bidzan L, Bidzan M, Pačalska M (2012) Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Med. Sci. Monit*. 18: 182-189.

Borgwardt S, Hammann F, Scheffler K, Kreuter M, Drewe J, Beglinger C (2012) Neural effects of green tea extract on dorsolateral prefrontal cortex. *Eur J Clin Nutr*. 66: 1187-1192.

Braak H, Thal R, Ghebremedhin E, Del Tredici K (2011) Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 70: 960-969.

Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J (2002) The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 35: 625-641.

Camfield DA, Stough C, Farrimond J, Scholey AB (2014) Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 72: 507-522.

Caskie GI, Schaie KW, Willis SL (1999) Individual differences in the rate of change in cognitive abilities during adulthood. Paper presented at the Gerontological Society of

America Conference; San Francisco, USA.

Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. (2006) Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci.* 26: 10222-10231.

Chang K (2015) World tea production and trade: Current and future development. Rome, Italy: FAO Intergovernmental Group on Tea, Food and Agriculture Organization, United Nations.

Chin CL, Fox GB, Hradil VP, Osinski MA, McGaraughty SP, Skoubis PD, Cox BF, Luo Y (2006) Pharmacological MRI in awake rats reveals neural activity in area postrema and nucleus tractus solitarius: Relevance as a potential biomarker for detecting drug-induced emesis. *NeuroImage*, 33: 1152-1160.

Ciobanu L, Solomon E, Pyatigorskaya N, Roussel T, Le Bihan D, Frydman L (2015) fMRI Contrast at High and Ultrahigh Magnetic Fields: Insight From Complementary Methods. *Neuroimage*. 113: 37-43.

Coccaro EF, Kavoussi RJ (1997) Fluoxetine and Impulsive Aggressive Behavior in Personality-Disordered Subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 54: 1081-1088.

Cox RW (1996) AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res.* 29: 162-173.

Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP (2015) Dementia. *Ulster Med J.*84: 79-87.

Czajkowski R, Jayaprakash B, Wiltgen B, Rogerson T, Guzman-Karlsson MC, Barth AL, Trachtenberg JT, Silva AJ. Encoding and storage of spatial information in the retrosplenial cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111: 8661-8666.

Dalley JW, Robbins TW (2017) Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci.* 18: 158-171.

De Groof G, Jonckers E, Güntürkün O, Denolf P, Van Auderkerke J, Van der Linden A (2013) Functional MRI and functional connectivity of the visual system of awake pigeons. *Behav Brain Res.* 239: 43-50.

Denk F, Walton ME, Jennings KA, Sharp T, Rushworth MF, Bannerman DM (2005) Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology (Berl).* 179: 587-596.

Deng H, Xiao X, Wang Z (2016) Periaqueductal Gray Neuronal Activities Underlie Different Aspects of Defensive Behaviors. *J Neurosci.* 36: 7580-7588.

Diamond A (2013) Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 64: 135-168.

Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, Papageorgiou TD, Swann AC, Moeller FG (2004) Laboratory measured behavioral impulsivity relates to suicide attempt history. *Suicide Life Threat Behav.* 34: 374-385.

Duong TQ, Yacoub E, Adriany G, Hu X, Ugurbil K, Kim SG (2003) Microvascular BOLD contribution at 4 and 7 T in the human brain: gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects. *Magn Reson Med.* 49: 1019-1027.

Ehrenberg AJ, Nguy AK, Theofilas P, Dunlop S, Suemoto CK, Di Lorenzo Alho AT (2017) Quantifying the accretion of hyperphosphorylated tau in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus: the pathological building blocks of early Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 43: 393-408.

Ennaceur A (2014) Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiol Behav.* 135: 55-71.

Fan J, Zhong M, Zhu X, Lei H, Dong J, Zhou C, Liu W (2014) An attentional inhibitory deficit for irrelevant information in obsessive-compulsive disorder: evidence from ERPs. *Int J Psychophysiol.* 94: 420-426.

Faull OK, Subramanian HH, Ezra M, Pattinson KTS (2019) The Midbrain Periaqueductal Gray as an Integrative and Interoceptive Neural Structure for Breathing. *Neurosci Biobehav Rev.* 98: 135-144.

Fauth EB, Gibbons A (2014) Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 29: 263-271.

Fiave PA, Sharma S, Jastorff J, Nelissen K (2018) Investigating Common Coding of Observed and Executed Actions in the Monkey Brain Using Cross-Modal Multi-Variate fMRI Classification. *Neuroimage*. 178: 306-317.

Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, Ratner E, Calvert C, Barclay TR, Brasure M, Nelson VA, Kane RL (2018) Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 168: 39-51.

Fischer S, Smith GT, Anderson KG (2003) Clarifying the Role of Impulsivity in Bulimia Nervosa. *Int J Eat Disord*. 33: 406-411.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 12: 189-198.

Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC (1995) Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med*. 33: 636-647.

Franklin KBJ, Paxinos G (2008) *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, third edition. Elsevier Academic Press, New York.

Franzen O, Johansson R, Terenius L (1996) Somesthesia and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex. *Advances in Life Sciences*.

Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I (2013) Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 27: 37-43.

Freund TF, Buzsáki G (1996) Interneurons of the Hippocampus. *Hippocampus*. 6: 347-470.



Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, et al. (1995) Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*. 373: 523-527.

Garcia-Alloza M, Robbins EM, Zhang-Nunes SX, Purcell SM, Betensky RA, Raju S, Prada C, Greenberg SM, Bacskai BJ, Frosch MP (2006) Characterization of amyloid deposition in the APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol. Dis.* 24: 516-524.

García-Cortés M, Robles-Díaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ (2016) Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *Int J Mol Sci.* 17: 537.

Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR, Steven MS (1998) *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. New York: W.W. Norton. pp. 45.

Gerstorf D, Ram N, Hoppmann C, Willis SL, Schaie KW. (2011) Cohort differences in cognitive aging and terminal decline in the Seattle Longitudinal Study. *Dev Psychol.* 47: 1026-1041.

Giesbrecht T, Rycroft JA, Rowson MJ, De Bruin EA (2010) The combination of L-theanine and caffeine improves cognitive performance and increases subjective alertness. *Nutr Neurosci.* 13: 283-290.

Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 349: 704-706.

Götz J, Bodea LG, Goedert M (2018) Rodent models for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 19: 583-598.

Gomez-Ramirez M, Higgins BA, Rycroft JA, Owen GN, Mahoney J, Shpaner M, Foxe JJ (2007) The deployment of intersensory selective attention: a high-density electrical mapping study of the effects of theanine. *Clin Neuropharmacol.* 30: 25-38.

Grant JE, Odlaug BL, Wozniak JR (2007) Neuropsychological functioning in kleptomania. *Behav Res Ther.* 45: 1663-1670.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) Default-mode Network Activity Distinguishes Alzheimer's Disease From Healthy Aging: Evidence From Functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101: 4637-4642.

Grimm O, Gass N, Weber-Fahr W, Sartorius A, Schenker E, Spedding M, Risterucci C, Schweiger JI, Böhringer A, Zang Z, Tost H, Schwarz AJ, Meyer-Lindenberg A (2015) Acute ketamine challenge increases resting state prefrontal-hippocampal connectivity in both humans and rats. *Acute ketamine challenge increases resting state prefrontal-hippocampal connectivity in both humans and rats. Psychopharmacology (Berl)*. 232: 4231-4241.

Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 35: 4-26.

Halliday GM, McCann HL, Pamphlett R, Brooks WS, Creasey H, McCusker E (1992) Brain stem serotonin-synthesizing neurons in Alzheimer's disease: a clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol*. 84: 638-650.

Han S, Son JP, Cho H, Park JY, Kim SG (2019). Gradient-echo and spin-echo blood oxygenation level-dependent functional MRI at ultrahigh fields of 9.4 and 15.2 Tesla. *Magn. Reson. Med*. 81: 1237-1246.

Han Z, Chen W, Chen X, Zhang K, Tong C, Zhang X, Li CT, Liang Z (2019) Awake and behaving mouse fMRI during Go/No-Go task. *Neuroimage*. 188: 733-742.

Harada CN, Natelson-Love MC, Triebel KL (2013) Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 29: 737-752.

Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 297: 353-356.

Harris AP, Lennen RJ, Marshall I, Jansen MA, Pernet CR, Brydges NM, Duguid IC, Holmes MC (2015) Imaging learned fear circuitry in awake mice using fMRI. *Eur J Neurosci*. 42: 2125-2134.

Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K (2013) Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18: CD009934.

Hartmann AS, Rief W, Hilbert A (2011) Psychometric properties of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale, Version 11 (BIS-11) for adolescents. *Percept Mot Skills.* 112: 353-368.

Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, Wesnes KA, Scholey AB (2008) The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol.* 77: 113-122.

Hikishima K, Komaki Y, Seki F, Ohnishi Y, Okano HJ, Okano H (2017) In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. *Sci Rep.* 7: 85.

Hisatsune T, Kaneko J, Kurashige H, Cao Y, Satsu H, Totsuka M, Katakura Y, Imabayashi E, Matsuda H (2016) Effect of Anserine/Carnosine Supplementation on Verbal Episodic Memory in Elderly People. *J Alzheimers Dis.* 50: 149-159.

Honkanen P, Olsen SO, Verplanken B, Tuu HH (2012) Reflective and impulsive influences on unhealthy snacking. The moderating effects of food related self-control. *Appetite.* 58: 616-622.

Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia.* 41: 1959-1966.

Hozawa A, Kuriyama S, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Kakizaki M, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Nitta A, Tomata Y, Niu K, Tsuji I (2009) Green tea consumption is associated with lower psychological distress in a general population: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Clin Nutr.* 90: 1390-1396.

Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ (2015) Prescription Stimulants' Effects on Healthy Inhibitory Control, Working Memory, and Episodic Memory: A Meta-analysis. *J Cogn Neurosci.* 27: 1069-1089.

Ishii T (1966) Distribution of Alzheimer's neurofibrillary changes in the brain stem and hypothalamus of senile dementia. *Acta Neuropathol.* 6: 181-187

Janke AL, Ullmann JF (2015) Robust methods to create ex vivo minimum deformation atlases for brain mapping. *Methods.* 73: 18-26.

Jankowsky JL, Slunt HH, Ratovitski T, Jenkins NA, Copeland NG, Borchelt DR (2001) Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: a comparison of strategies. *Biomol Eng.* 17: 157-165.

Jankowsky JL, Fadale DJ, Anderson J, Xu GM, Gonzales V, Jenkins NA, Copeland NG, Lee MK, Younkin LH, Wagner SL, Younkin SG, Borchelt DR (2004) Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase. *Hum Mol Genet.* 13: 159-170.

Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr. (1993) The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 32: 4698-4697.

Joachim C, Games D, Morris J, Ward P, Frenkel D, Selkoe D (1991) Antibodies to non-beta regions of the beta-amyloid precursor protein detect a subset of senile plaques. *Am J Pathol.* 138: 373-384.

Jonckers E, Audekerke JV, Visscher GD, Linden AV, Verhoye M (2011) Functional connectivity fMRI of the rodent brain: Comparison of functional connectivity networks in rat and mouse. *PLoS One.* 6: e18876.

Jonckers E, Delgado Y, Palacios R, Shah D, Guglielmetti C, Verhoye M, Van der Linden A (2014) Different Anesthesia Regimes Modulate the Functional Connectivity Outcome in Mice. *Magn Reson Med.* 72: 1103-12.

Jung WB, Shim HJ, Kim SG (2019) Mouse BOLD fMRI at ultrahigh field detects somatosensory networks including thalamic nuclei. *Neuroimage.* 195: 203-214.

Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG (2015) Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ.* 2: 350-369.

Kanwar J, Taskeen M, Mohammad I, Huo C, Chan TH, Dou QP (2012) Recent advances on tea polyphenols. *Front Biosci (Elite Ed)*. 4: 111-131.

Keene J, Hope T (1996) Natural history of hyperphagia and other eating changes in dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 13: 700-706.

Kent PL (2017) Evolution of Wechsler's Memory Scales: Content and structural analysis. *Appl Neuropsychol Adult*. 24: 232-251.

Keszycki RM, Fisher DW, Dong H (2019) The Hyperactivity-Impulsivity-Irritability-Disinhibition-Aggression-Agitation Domain in Alzheimer's Disease: Current Management and Future Directions. *Front Pharmacol*. 27: 1109.

Kim S, Jo K, Hong KB, Han SH, Suh HJ (2019) GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol*. 57: 65-73.

Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H (2007) L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol*. 74: 39-45.

Kobashi M, Ida M (2011). An Attempt to Make the Japanese Version Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11). *The journal of psychology Rissho University*. 2: 73-80.

Kobashi M, Ida M (2013) Making the Revised Version of Barratt Impulsiveness Scale 11th in Japanese: A Study on Reliability and Validity. *The journal of psychology Rissho University*. 4: 53-61.

Krishnamoorthy A, Anderson D (2011) Managing challenging behaviour in older adults with dementia. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 15: 20-26.

Lanctôt KL, Herrmann N, Eryavec G, van Reekum R, Reed K, Naranjo CA (2007) Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. 27: 646-654.

Lanz TA, Hosley JD, Adams WJ, Merchant KM (2004) Studies of Aβ pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the gamma-secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-

5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575). *J Pharmacol Exp Ther.* 309: 49-55.

Larsson SC. Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke. *Stroke.* 45: 309-314.

Liu G, Mi XN, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Huang XH (2014) Effects of tea intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 112: 1043-1054.

Liu Y, Fly AD, Wang Z, Klaunig JE (2018) The Effects of Green Tea Extract on Working Memory in Healthy Women. *J Nutr Health Aging.* 22: 446-450.

Lopez R, Dauvilliers Y, Jaussent I, Billieux J, Bayard S (2015) A multidimensional approach of impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 227: 290-295.

McVeigh C, Passmore P (2009) Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging.* 1: 229-235.

Madularu D, Mathieu AP, Kumaragamage C, Reynolds LM, Near J, Flores C, Rajah MN (2017) A non-invasive restraining system for awake mouse imaging. *J. Neurosci. Methods.* 287: 53-57.

Malek-Ahmadi M (2016) Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 30: 324-330.

Mancini E, Beglinger C, Drewe J, Zanchi D, Lang UE, Borgwardt S (2017) Green tea effects on cognition, mood and human brain function: A systematic review. *Phytomedicine.* 34: 26-37.

Mariano LI, O'Callaghan C, Guimarães HC, Gambogi LB, da Silva TBL, Yassuda MS (2020) Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. *J Int Neuropsychol Soc.* 26: 163-171.

Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY (1991) Fluoxetine in the Treatment of Borderline and Schizotypal Personality Disorders. *Am J Psychiatry.* 148: 1064-1067.

Masuoka N, Yoshimine C, Hori M, Tanaka M, Asada T, Abe K, Hisatsune T. (2019) Effects of Anserine/Carnosine Supplementation on Mild Cognitive Impairment with APOE4. *Nutrients*. 11. E1626.

Mather M (2016) The Affective Neuroscience of Aging. *Annu Rev Psychol*. 67: 213-238.

McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick SM. (2016) Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging*. 31: 166-175.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 65:1863-1872.

Metaxas A, Vaitheeswaran R, Jensen KT, Thygesen C, Ilkjaer L, Darvesh S (2018) Reduced Serotonin Transporter Levels and Inflammation in the Midbrain Raphe of 12 Month Old APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>dE9</sup> Mice. *Curr Alzheimer Res*. 15: 420-428.

Miller EK, Freedman DJ, Wallis JD (2002) The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 357: 1123-1136.

Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, Pihlajamäki M, Sperling RA (2008) Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105: 2181-2186.

Miyazaki KW, Miyazaki K, Doya K (2012) Activation of dorsal raphe serotonin neurons is necessary for waiting for delayed rewards. *J. Neurosci*. 32: 10451-10457.

Mobini S, Chiang TJ, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E (2000) Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology*. 152: 390-397.

- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001) Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 158: 1783-1793.
- Momtaz YA, Haron SA, Hamid TA, Ibrahim R, Tanjani PT (2018) Body Mass Index (BMI) and Cognitive Functions in Later Life. *Curr Alzheimer Res*. 15: 195-200.
- Moretti DV, Paternicò D, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB (2014) EEG upper/low alpha frequency power ratio and the impulsive disorders network in subjects with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 11: 192-199.
- Nakamura K, Santos GS, Matsuzaki R, Nakahara H. (2012) Differential reward coding in the subdivisions of the primate caudate during an oculomotor task. *J Neurosci*. 32:15963-15982.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 53: 695-699.
- Nehlig A (2010) Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis. Suppl 1*: S85-94.
- O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, Sperling RA (2010) Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*. 74: 1969-1976.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P (1990) Oxygenation-sensitive Contrast in Magnetic Resonance Image of Rodent Brain at High Magnetic Fields. *Magn Reson Med*. 14: 68-78.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 51: 768-774.
- Perles-Barbacaru TA, Procissi D, Demyanenko AV, Jacobs RE (2011) Quantitative pharmacologic MRI in mice. *NMR Biomed*. 25: 498-505.
- Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 256: 183-194.



Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD, Manna PP, Giampieri F, Battino M (2018) Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res.* 131: 32-43.

Pothuizen HH, Davies M, Albasser MM, Aggleton JP, Vann SD (2009) Granular and dysgranular retrosplenial cortices provide qualitatively different contributions to spatial working memory: evidence from immediate-early gene imaging in rats. *Eur J Neurosci.* 30: 877-888.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M (2015) World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International.

Quednow BB, Westheide J, Kühn KU, Werner P, Maier W, Hawellek B, Wagner M (2006) Normal prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in suicidal depressive patients without psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 92: 299-303.

Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillón G, Lopera F, Stern CE (2010) Hippocampal Hyperactivation in Presymptomatic Familial Alzheimer's Disease. *Ann Neurol.* 68: 865-875.

Ritchie K, Lovestone S (2002) The dementias. *Lancet.* 360: 1759-1766.

Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE (2013) Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 9: 529-537.

Rochat L, Delbeuck X, Billieux J, d'Acremont M, Van der Linden AC, Van der Linden M (2008) Assessing impulsivity changes in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 22: 278-283.

Rochat L, Billieux J, Juillerat Van der Linden AC, Annoni JM, Zekry D, Gold G, Van der Linden M (2013) A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: cognitive correlates. *Cortex.* 49: 90-100.

Rochat L, Billieux J, Gagnon J, Van der Linden M (2018) A multifactorial and integrative approach to impulsivity in neuropsychology: insights from the UPPS model of impulsivity. *J Clin Exp Neuropsychol.* 40: 45–61.

Rodríguez JJ, Noristani HN, Verkhatsky A (2012) The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 99: 15-41.

Roebuck J (1979) When does old age begin?: the evolution of the English definition. *Journal of Social History.* 12: 416-428.

Rokicki J, Li L, Imabayashi E, Kaneko J, Hisatsune T, Matsuda H. (2015) Daily Carnosine and Anserine Supplementation Alters Verbal Episodic Memory and Resting State Network Connectivity in Healthy Elderly Adults. *Front Aging Neurosci.* 7: 219.

Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG (2015) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med.* 43: 25-37.

Russo SJ, Nestler EJ (2014) The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 14: 1-34.

Salthouse TA (2010) Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* 16: 754-760.

Scapagnini G, Vasto S, Abraham NG, Caruso C, Zella D, Fabio G (2011) Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol.* 44: 192-201.

Schmidt A, Hammann F, Wölnerhanssen B, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Beglinger C, Borgwardt S (2014) Green tea extract enhances parieto-frontal connectivity during working memory processing. *Psychopharmacology (Berl).* 231: 3879-3888.

Scholey A, Downey LA, Ciorciari J, Pipingas A, Nolidin K, Finn M, Wines M, Catchlove S, Terrens A, Barlow E, Gordon L, Stough C (2012) Acute neurocognitive effects of epigallocatechin gallate (EGCG). *Appetite.* 58: 767-70.

Selkoe DJ (1998) The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol.* 8: 447-453.

Seo D, Patrick CJ, Kennealy P (2008) Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggress Violent Behav.* 13: 383-395.

Shea Y, Lee C, Chu W (2018) Prevalence of hyperphagia in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 18: 243-251.

Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, Mintun MA (2010) Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry.* 67: 584-587.

Shen L, Song LG, Ma H, Jin CN, Wang JA, Xiang MX (2012) Tea consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 13: 652-662.

Shepherd A, May C, Churilov L, Adlard PA, Hannan AJ, Burrows EL (2019) Evaluation of attention in APP/PS1 mice shows impulsive and compulsive behaviours. *Genes Brain Behav.* 10.

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 375: 754-760.

Shim HJ, Jung WB, Schlegel F, Lee J, Kim S, Lee J, Kim SG (2018) Mouse fMRI under ketamine and xylazine anesthesia: Robust contralateral somatosensory cortex activation in response to forepaw stimulation. *Neuroimage.* 177: 30-44.

Sierakowiak A, Monnot C, Aski SN, Uppman M, Li TQ, Damberg P, Brené S (2015) Default mode network, motor network, dorsal and ventral basal ganglia networks in the rat brain: comparison to human networks using resting state-fMRI. *PLoS One.* 10: e0120345.

Silva C, McNaughton N (2019) Are Periaqueductal Gray and Dorsal Raphe the Foundation of Appetitive and Aversive Control? A Comprehensive Review. *Prog Neurobiol.* 177: 33-72.

Smith GT, Cyders MA (2016) Integrating Affect and Impulsivity: The Role of Positive and Negative Urgency in Substance Use Risk. *Drug Alcohol Depend.* 163 Suppl 1: S3-S12.

Spreng R, Nathan M, Raymond A, Alice SN (2009) The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Prospection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *J. Cogn. Neurosci.* 21: 489-510.

Squire LR, Schacter DL (2002). *The Neuropsychology of Memory.* Guilford Press.

Stanford SC (2007) The Open Field Test: reinventing the wheel. *J Psychopharmacol.* 21: 134-135.

Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH (2009) Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Pers Individ Dif.* 47: 385-395.

Steiner H, Haass C (2000) Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1: 217-224.

Teschke R, Zhang L, Melzer L, Schulze J, Eickhoff A (2014) Green tea extract and the risk of drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 10: 1663-1676.

Tremblay L, Worbe Y, Hollerman JR (2009) The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation, and decision-making.

Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015) Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 15: 107.

Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS (1993) Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med.* 29: 277-279.

Vandenbos GR (2006) *APA dictionary of psychology.* APA, Washington, DC.

Van Hoesen GW, Parvizi J, Chu CC (2000) Orbitofrontal Cortex Pathology in Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*.10: 243-251.

Van Elzakker M, Fevurly RD, Breindel T, Spencer RL (2008) Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learn Mem*. 15: 899-908.

Vann D, Aggleton P, Maguire A (2009) What does the retrosplenial cortex do?. *Nat. Rev. Neurosci*. 10: 792-802.

Wechsler D. (2009) The Wechsler memory scale-fourth edition (WMS-IV). Pearson Assessments.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 256: 240-246.

Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW (2006) Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev*. 26: 379-395.

Xiong J, Gao J, Lancaster JL, Peter T, Fox MD (1995) Clustered pixels analysis for functional MRI activation studies of the human brain. *Hum. Brain Mapp*. 3: 287-301.

Xu S, Das G, Hueske E, Tonegawa S (2017) Dorsal Raphe Serotonergic Neurons Control Intertemporal Choice under Trade-off. *Curr. Biol*. 27: 3111-3119.

Yacoub E, Duong TQ, Van De Moortele PF, Lindquist M, Adriany G, Kim SG, Uğurbil K, Hu X (2003) Spin-echo fMRI in humans using high spatial resolutions and high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 49: 655-664.

Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM (2015) The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience*. 301: 529-541.

Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T (1998) Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res.* 23: 667-673.

Yushkevich PA, Yang Gao, Gerig G (2016) ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016: 3342-3345.

Yoder M, Clark J, Taube S (2011) Origins of landmark encoding in the brain. *Trends. Neurosci.* 34: 561-571.

Yoto A, Motoki M, Murao S, Yokogoshi H (2012) Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses. *J Physiol Anthropol.* 31: 28.

Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Xu W, Li JQ, Wang J, Lai TJ, Yu JT (2016) The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 190: 264-271

Zhao F, Meng X, Lu S, Hyde LA, Kennedy ME, Houghton AK, Evelhoch JL, Hines CDG (2020) fMRI study of olfactory processing in mice under three anesthesia protocols: Insight into the effect of ketamine on olfactory processing. *Neuroimage.* 213: 116725.

二宮利治 清原裕 小原知之 米本孝二 (2014) 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究.

## 謝辞

本研究を行うに当たり、種々のご指導をいただきました久恒辰博先生に感謝致します。研究テーマの立案や実験の遂行、本論文作成にあたり大変多くのことを学ばせて頂きました。

野生型マウスの fMRI 研究において、MRI 設備を提供し共同で実験を下された Sungkyunkwan 大学の Seong-Gi Kim 先生に感謝致します。

fMRI 解析法についてご教授して下さった放射線医学総合研究所の住吉晃先生に感謝致します。

ヒト衝動性研究において、実験の手配を下された UDCK の稲村典子様  
に感謝致します。

検査にご協力して下さった被験者の皆様に感謝致します。

様々な助言を下された本研究室の卒業生や在學生に感謝致します。

最後に、今日に至るまで学生生活を様々な面から支えて頂いた家族に感謝致します。ありがとうございました。

2020 年 8 月

櫻井圭介