

アルツハイマー型認知症に移行した 軽度認知障害患者における松果体体積減少

松岡照之, 大矢 希, 成本 迅
Teruyuki Matsuoka, Nozomu Oya, Jin Narumoto

【目的】松果体実質体積 (PPV) の減少は、アルツハイマー型認知症 (AD) で認められている。それゆえ、PPV は臨床場面において、軽度認知障害 (MCI) から AD への進行の予測因子として用いることができるかもしれない。本研究では、MCI 患者において PPV が AD への移行に関係しているのかを調べた。【方法】MRI を受けていた 237 名の MCI 患者を対象とした。MCI から AD に移行した患者 (MCI-C) 群と移行しなかった患者 (MCI-NC) 群のベースライン時の PPV の比較に two-sample t-test を用いた。MCI から AD への移行の予測因子を調べるためにロジスティック回帰分析 (強制投入法) を用い、ベースライン時の PPV、年齢、性別、教育年数、APOE-ε4 alleles、MMSE 得点、頭蓋内体積を変数として用いた。MCI-C 群と MCI-NC 群のベースライン時と最終測定時の PPV を比較するために two-way repeated-measures ANOVA を行った。【結果】MCI-C 群のベースライン時の PPV は、MCI-NC 群と比較して有意に減少していた。ロジスティック回帰分析では、MCI から AD への移行の予測因子として、ベースライン時の MMSE と PPV が同定された。Two-way repeated-measures ANOVA では、有意な群間の効果は認められたが、時間の効果は認めなかった。【結論】松果体体積は MCI から AD への移行の予測因子であり、AD における松果体体積減少は MCI の時点ですでに始まっている。したがって、松果体体積減少は臨床場面において、MCI から AD への移行の予測因子として有用であるかもしれない。

索引用語 アルツハイマー型認知症, 軽度認知障害, 松果体, MRI, ADNI

はじめに

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease : AD) 研究の多くは、アミロイド仮説に基づいて行われてきた。AD の神経病理学的変化は、臨床症状が出現する前から生じていることはよく知られている⁴⁾。具体的に言うと、AD において、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 中のアミロイドβ (Aβ)₁₋₄₂の減少が最初に起こり、次いで脳の Aβ 蓄積、CSF 中のタウ蛋白の増加、脳萎縮、脳糖代謝低下、

認知機能障害が生じる⁴⁾。そのため、プレクリニカル AD²⁶⁾ や MCI due to AD²⁾ といった概念が提唱されている。プレクリニカル AD では、AD 病理を認めているが、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) や認知症の臨床診断基準を満たさない²⁶⁾。MCI はさまざまな病理的背景をもつため²²⁾、AD 病理による MCI である MCI due to AD が AD の前駆段階として提唱された²⁾。プレクリニカル AD、MCI due to AD、AD は連続性があると考えられている⁵⁾。

Aβ の早期測定は、CSF 検査、アミロイド PET、血漿

著者所属：京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹³⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

$A\beta$ バイオマーカー測定により可能であるが^{16,23,31)}、これらの検査は臨床ではまだ日常的に用いられてはいない。そのため、臨床において認知機能低下を予測することができる要因を見つけることは重要である。神経画像研究では MCI から AD への移行に関連する脳領域を示してきた。頭部 MRI では、側頭葉^{3,31)}、側頭葉内側^{8,21,31)}、海馬^{7,19,28,31,33)}、海馬傍回¹⁵⁾が、機能画像では、楔前部^{3,19)}、前頭葉³⁾、側頭頭頂葉³³⁾が移行の予測因子として同定されている。

近年、メラトニンが AD 病理に関係していることが示唆されている。メラトニンは、タウ蛋白のリン酸化の減弱作用、抗アミロイド作用、抗アポトーシス作用、抗酸化作用、抗炎症作用を認める^{27,29,30)}。また、メラトニンは概日リズムや睡眠の調整作用も認めており²⁷⁾、メラトニンの減少は睡眠障害を引き起こす。グリンパティックパスウェイは脳内の $A\beta$ の排泄に重要な役割を果たしているが、睡眠障害によりグリンパティックパスウェイの障害が生じ、その結果脳内に $A\beta$ が蓄積する^{12,32)}。そのため、メラトニンの減少による睡眠障害によって、AD 病理が進行する^{12,32)}。実際、CSF のメラトニン濃度はプレクニリカル段階ですでに減少しており、CSF のメラトニン濃度低下は、AD の初期徴候の 1 つかもしれない²⁷⁾。このようにメラトニンは AD の進行に関与している可能性があり、AD の進行予防にも重要な役割を果たすかもしれない。

メラトニンは松果体から分泌され、松果体体積は AD において減少していることが知られている¹¹⁾。メラトニンは夜間に分泌され、日中は分泌量が少ないため、メラトニン測定を臨床的に用いるのは困難であるが、MRI 画像を用いた松果体体積の測定は臨床において AD への進行を予測する因子として用いることができるかもしれない。そこで、本研究では、MCI 患者の松果体体積を横断的かつ縦断的に測定し、松果体体積が AD への移行の予測因子として用いることができるかを調べることを目的とした。

1. 研究の方法および結果

1. 方法

1) 対象

本研究では、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database¹⁾のデータを用い、頭部 MRI 画像 (3 テスラ、T1 強調画像、MP-RAGE) を施行し、少なくとも 12 ヶ月経過観察しており、MCI の診断基準を満たし、

精神疾患や神経疾患の既往がなく、Mini Mental State Examination (MMSE) を施行していた 237 名を対象とした。ADNI 研究では、MMSE が 24~30 点であり、記憶障害の訴えがあり、Wechsler Memory Scale Logical Memory II の教育年数で補正した得点による客観的な記憶障害を認め、Clinical Dementia Rating (CDR) が 0.5 であり、記憶以外の認知ドメインの明らかな障害がなく、認知症を認めない場合に MCI と診断した。AD の定義は、MMSE が 20~26 点であり、CDR が 0.5~1 であり、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association の probable AD の診断基準¹⁴⁾を満たす場合とした。対象者は 6~12 ヶ月ごとに評価された。AD に移行した MCI 患者を MCI-C 群、最終評価時に AD に移行していなかった MCI 患者を MCI-NC 群とした。ADNI 研究は、すべての参加施設において倫理審査の承認を受けており、開始時にすべての対象者から署名による同意を得ている。

2) 評価

頭部 MRI のデータは ADNI-1、ADNI-GO、ADNI-2 のデータを用いた。頭部 MRI は、Siemens 社、Philips 社、もしくは GE Medical Systems 社の機械を用いて撮像されていた。また 98% の対象者において、ベースライン時と最終時の撮像は同じ機械を用いて行われた。松果体実質体積 (pineal parenchymal volume : PPV) は、われわれの先行研究と同様の方法で測定した¹¹⁾。つまり、松果体を水平断、矢状断、冠状断の多断面で同定し、松果体体積と松果体嚢胞体積を MRIcro を用いて、手動的に測定した¹³⁾。PPV は松果体体積から松果体嚢胞体積を引いた体積と定義した。頭蓋内体積 (灰白質 + 白質 + CSF) は SPM12 を用いて測定した。CSF 中のバイオマーカーとしては、ベースライン時の $A\beta_{1-42}$ 、リン酸化タウ (p-tau₁₈₁) を用いた。

3) 統計解析

ベースライン時の 2 群間の比較には、t 検定と χ^2 検定を用いた。2 群間の PPV の比較時に頭蓋内体積の影響を補正するために、頭蓋内体積を共変量として、共分散分析を行った。

MCI から AD への移行の予測因子を同定するために、ベースライン時の PPV、年齢、性別、教育年数、APOE- $\epsilon 4$ alleles、MMSE 得点、頭蓋内体積を変数として、ロジスティック回帰分析 (強制投入法) を行った。CSF データのある患者を対象にして、変数にベースライン時の CSF $A\beta_{1-42}$ 、CSF p-tau₁₈₁ を加えて、同様のロジスティック回

表1 ベースライン時の対象者の背景

	MCI-C 群 (n=68)	MCI-NC 群 (n=169)	P 値
性別 (男性/女性)	38/30	99/70	0.704
年齢 (歳)	74.1±7.3	72.5±7.5	0.140
教育年数 (年)	15.7±3.0	16.1±2.7	0.412
APOE-ε4 alleles (0/1/2)	27/28/13	96/54/19	0.046
MMSE (点)	26.7±1.9	28.1±1.7	<0.001
頭蓋内体積 (cm ³)	1467.4±164.8	1491.5±144.4	0.265
PPV (mm ³)	93.3±33.0	110.7±41.4	0.002
フォローアップ期間 (月)	41.4±21.1	41.8±20.4	0.882
(範囲)	(12~108)	(12~96)	
AD への移行までの期間 (月)	20.8±15.2		
(範囲)	(6~96)		
CSF Aβ ₁₋₄₂ (pg/mL)	164.2±47.2 (n=52)	242.6±79.8 (n=146)	<0.001
CSF p-tau ₁₈₁ (pg/mL)	35.1±12.5 (n=52)	23.9±11.7 (n=146)	<0.001

AD : Alzheimer's disease (アルツハイマー型認知症), CSF : cerebrospinal fluid (脳脊髄液), MCI : mild cognitive impairment (軽度認知障害), MMSE : Mini Mental State Examination, PPV : pineal parenchymal volume (松果体実質体積), p-tau₁₈₁ : phosphorylated-tau₁₈₁ (リン酸化タウ)
性別と APOE-ε4 alleles を除いて, データは平均±標準偏差で示している.
(文献 13 より和訳して引用)

帰分析 (強制投入法) を行った.

先行研究¹¹⁾にて AD 患者と健常者との鑑別において, Youden index (感度+特異度-1) が最も高かった PPV のカットオフ値 66.56 mm³を用いて, MCI-C 群と MCI-NC 群との鑑別能を調べた. ベースライン時の PPV に, このカットオフ値を適用し, 対象者を high-PPV 群と low-PPV 群に分けた.

対象者によって観察期間が異なるため, カプラン-マイヤー生存分析 (log-rank 検定) を用いて high-PPV 群と low-PPV 群の AD 発症までの時間を比較した. AD 発症のハザード比を推定するために, ベースライン時の PPV (high- or low-PPV 群), 年齢, 性別, 教育年数, APOE-ε4 alleles, MMSE 得点, 頭蓋内体積を変数として, Cox 比例ハザード分析 (強制投入法) を行った. PPV のハザード比は high-PPV 群と比較した場合の low-PPV 群のハザード比を調べた. CSF データのある患者を対象にして, 変数にベースライン時の CSF Aβ₁₋₄₂, CSF p-tau₁₈₁ を加えて, 同様の Cox 比例ハザード分析 (強制投入法) を行った.

MCI-C 群と MCI-NC 群の PPV の経時的変化の違いを調べるために, two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) を行った. ベースライン時と最終測定

時の PPV を MCI-C 群と MCI-NC 群で比較する (Group×Time) ために two-way repeated ANOVA を行った.

2. 結果

1) ベースライン時の MCI-C 群と MCI-NC 群の比較

237 名の MCI 患者のうち, 68 名が AD に移行した. AD への移行までの平均期間は 20.8±15.2 ヶ月であった. 2 群間で有意差があったのは, APOE-ε4 alleles, MMSE 得点, PPV, CSF Aβ₁₋₄₂, CSF p-tau₁₈₁であった (表 1). 共分散分析でも 2 群間で PPV に有意差があった.

2) ロジスティック回帰分析

237 名の MCI 患者を対象に行った場合, MMSE 得点と PPV が AD への移行の予測因子として同定された (表 2). CSF データのある 195 名の MCI 患者を対象に行った場合は, MMSE 得点 (オッズ比 : 0.718, 95% 信頼区間 : 0.574~0.898, P=0.004), CSF Aβ₁₋₄₂ (オッズ比 : 0.984, 95% 信頼区間 : 0.975~0.992, P<0.001), PPV (オッズ比 : 0.985, 95% 信頼区間 : 0.974~0.997, P=0.014) が AD への移行の予測因子として同定された.

3) MCI-C 群と MCI-NC 群の鑑別における松果体体積の診断能

PPV のカットオフ値を 66.56 mm³としたときの感度は

表 2 全対象者 (n=237) におけるロジスティック回帰解析 (強制投入法) の結果

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
PPV (mm ³)	0.986	0.976~0.995	0.004
年齢 (歳)	1.016	0.973~1.061	0.466
女性	0.967	0.419~2.233	0.938
教育年数 (年)	1.040	0.929~1.164	0.494
APOE-ε4 alleles (0/1/2)	1.266	0.817~1.961	0.291
MMSE (点)	0.656	0.548~0.786	<0.001
頭蓋内体積 (cm ³)	0.998	0.995~1.000	0.100

MMSE : Mini Mental State Examination, PPV : pineal parenchymal volume (松果体実質体積)
(文献 13 より和訳して引用)

表 3 low-PPV 群と high-PPV 群の背景

	low-PPV 群 (n=35)	high-PPV 群 (n=202)	P 値
性別 (男性/女性)	26/9	111/91	0.032
年齢 (歳)	74.7±6.7	72.7±7.6	0.146
教育年数 (年)	15.3±3.3	16.1±2.7	0.117
APOE-ε4 alleles (0/1/2)	17/14/4	106/68/28	0.754
MMSE (点)	27.5±1.9	27.7±1.9	0.466
頭蓋内体積 (cm ³)	1527.5±188.5	1477.2±142.3	0.068
PPV (mm ³)	55.0±8.8	114.5±36.2	<0.001
フォローアップ期間 (月)	30.2±23.9	36.8±20.7	0.091
CSF Aβ ₁₋₄₂ (pg/mL)	197.6±71.3	226.0±81.3	0.083
CSF p-tau ₁₈₁ (pg/mL)	30.6±15.7 (n=28)	26.2±12.3 (n=170)	0.092

CSF : cerebrospinal fluid (脳脊髄液), MMSE : Mini Mental State Examination, PPV : pineal parenchymal volume (松果体実質体積), p-tau₁₈₁ : phosphorylated-tau₁₈₁ (リン酸化タウ)
性別と APOE-ε4 alleles を除いて, データは平均±標準偏差で示している。
(文献 13 より和訳して引用)

24%, 特異度は 89%, 陽性的中率は 46%, 陰性的中率は 74%, 正確度は 70% であった。Low-PPV 群と high-PPV 群とでは, 性別だけが有意差があった (表 3)。Low-PPV 群では CSF Aβ₁₋₄₂ は低く, CSF p-tau₁₈₁ は高い傾向があった (表 3)。

4) カプラン-マイヤー生存分析, Cox 比例ハザード分析
237 名の MCI 患者を対象に Kaplan-Meier 生存分析を行った場合, low-PPV 群と high-PPV 群との間に有意差があった (図 1)。Cox 比例ハザード分析では, high-PPV 群と比較して low-PPV 群では AD 発症のハザード比が 2.258 (95% 信頼区間 : 1.258~4.055, P=0.006) であり, MMSE 得点のハザード比は 0.719 (95% 信頼区間 : 0.630~0.820, P<0.001) であった。

CSF データのある 195 名の MCI 患者を対象に Kaplan-Meier 生存分析を行った場合も同様の結果であった。Cox 比例ハザード分析では, high-PPV 群と比較して low-PPV 群では AD 発症のハザード比が 2.046 (95% 信頼区間 : 1.033~4.053, P=0.040) であり, MMSE 得点のハザード比は 0.746 (95% 信頼区間 : 0.638~0.873, P<0.001), CSF Aβ₁₋₄₂ のハザード比は 0.989 (95% 信頼区間 : 0.983~0.995, P<0.001) であった。

5) two-way repeated-measures ANOVA

ベースライン時の MRI 撮像時から最終 MRI 撮像時までの平均期間は 30.4±14.8 カ月であった。Two-way repeated-measures ANOVA では, 有意な群間 (MCI-C 群と MCI-NC 群) の効果は認めていたが, 時間 (ベースライン

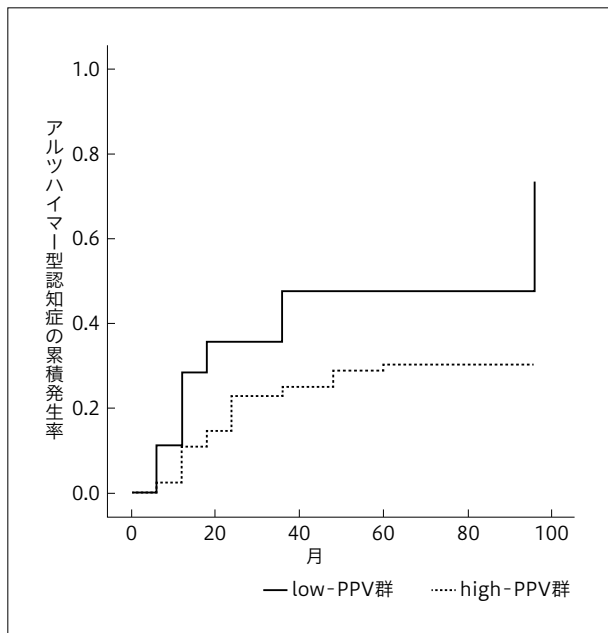


図1 全対象者 (n=237) における Kaplan-Meier 生存分析の結果

Low-PPV 群と high-PPV 群との間に有意差を認めていた ($P=0.007$).
(文献 13 より和訳して引用)

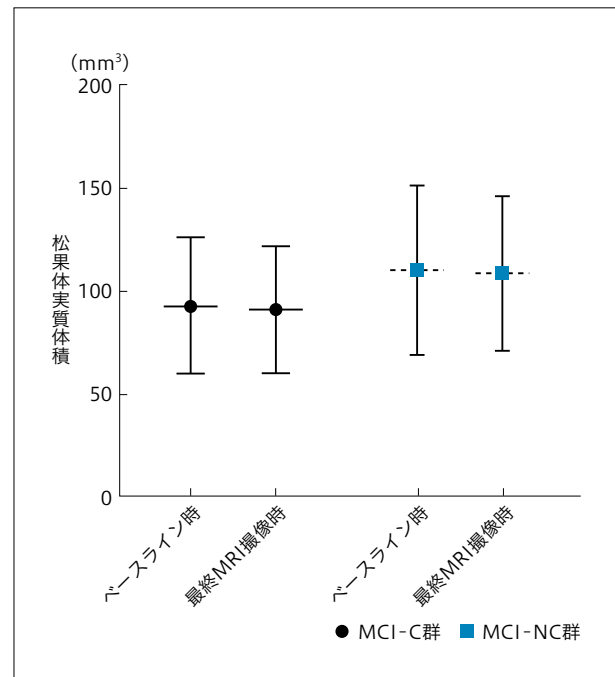


図2 Two-way repeated measures ANOVA の結果

群間の効果は有意 ($P=0.001$) であったが、時間 ($P=0.114$) と群間×時間の交互作用 ($P=0.909$) の効果は有意ではなかった。エラーバーは標準偏差を示している。
(文献 13 より和訳して引用)

撮像時と最終撮像時) の効果や群間と時間の交互作用は有意ではなかった (図 2)。

II. 考 察

MCI-C 群では、MCI-NC 群よりもベースライン時の PPV が有意に減少しており、松果体体積は MCI から AD への移行の予測因子であるかもしれない。さらに、松果体体積は観察期間中に変化を認めなかった。これらの結果から、AD で認められる松果体体積の減少は、MCI の段階ですでに始まっていることが示唆された。

本研究では、平均 41 ヶ月の観察期間の間に 29% の MCI 患者が AD に移行した。松果体体積に加えて、認知機能、CSF $A\beta_{1-42}$ が MCI から AD への移行の予測因子であった。先行研究では、13~60 ヶ月の観察期間で 23~68% の MCI 患者が AD に移行していた^{3,7,15,19,28,31,33}。しかし、MCI の原因としてはさまざまな病理があり²²、すべての MCI 患者が認知症に移行するわけではない。MCI の背景病理はさまざまであるが、松果体体積の減少は AD に移行する MCI 患者に認められる現象であるかもしれない。

MCI から AD への移行の予測因子としては、PPV、

MMSE 得点、CSF $A\beta_{1-42}$ が同定されたが、AD の危険因子である APOE- $\epsilon 4$ alleles と AD のバイオマーカーである CSF p-tau₁₈₁ は予測因子ではなかった。PPV のオッズ比は、AD のバイオマーカーである CSF $A\beta_{1-42}$ ^{2,5,23,26} と同等であった。これらの結果から、臨床において PPV は AD 発症の予測因子として用いることができるかもしれない。

松果体体積の減少を認める患者では、認めない患者と比較して、CSF $A\beta_{1-42}$ が低下し、CSF p-tau₁₈₁ が上昇する傾向があった。松果体から分泌されるメラトニンには、抗アミロイド作用、タウのリン酸化の減弱作用がある^{27,29,30}。そのため、メラトニン分泌の低下が AD 病理の進行に影響を与えているのかもしれない。メラトニンは、松果体以外にも皮膚、水晶体、毛様体、腸、グリア細胞などでも合成されるが、松果体由来のメラトニンにのみ概日リズム調整作用がある²⁹。そのため松果体由来のメラトニンの減少は睡眠障害を生じ、アミロイドの排泄に関係しているグリンパティックパスウェイの障害を引き起こすことによって AD 病理を生じているのかもしれない^{12,32}。

CSF 中のメラトニンの減少は、AD のプレクリニカル段階で認められている²⁷。高齢者において、メラトニン分泌量が多いほど認知機能障害の頻度が低く¹⁸、メラトニン分

泌能はPPVと正比例しているといわれている^{6,10,17)}。そのため、松果体体積の減少によってメラトニン分泌の減少が生じ、それによりAD病理が進行するのかもしれない。アミロイドやタウの蓄積の共通の原因があるかもしれないというJack, C. R.の提言⁵⁾で考えると、松果体機能障害がその原因になっている可能性がある。

松果体とADとの関係については、まだまだ不明な点が多い。本研究では、平均約2~3年間の観察であるが、その期間では松果体体積の有意な変化は認められなかった。また、ADで認められている松果体体積の減少が、MCIの時点ですでに生じていることも示しており、松果体体積の減少はMCIからADへ進行する以前から認められる可能性を示した点は意義があると思われる。また、ADNIデータを用いて比較的多くのMCI患者を対象にできたことや、CSFやAPOE-ε4 allelesのデータも用いて解析できたことも意義がある。

おわりに

今後の課題としては、AD以外の認知症においてPPVの減少が生じているのか、臨床場面においてADのバイオマーカーとしてPPVを用いることができるのかを検証する必要がある。

また、本研究ではMCI段階からしか評価できておらず、ADのプレクリニカル段階におけるPPVについては評価できていないため、松果体体積の減少が、いつ生じているのかは不明である。松果体体積減少の原因についてはまだ不明ではあるが、本研究や先行研究の結果からAD病理により減少しているわけではなさそうである。例えば、神経原線維変化のような典型的なAD病理は松果体細胞では認められていない^{20,24)}。ADにおける松果体の石灰化の程度は、他の認知症、うつ病、健常コントロール群よりも有意に重度であると報告されている⁹⁾。非石灰化松果体組織面積はメラトニン分泌量と正の相関を認めているため¹⁰⁾、松果体の石灰化がメラトニン分泌の減少の原因の1つかもしれない²⁵⁾。松果体石灰化の機序についても十分わかっていないが、慢性血管性炎症、脳組織低酸素、頭蓋内圧、日光曝露が原因として示唆されている^{25,29)}。認知機能が正常な高齢者やADのプレクリニカル段階である対象者を経時的に観察して、どの段階で松果体体積の減少が生じているのかを調べ、ADにおける松果体体積減少の機序の解明をする必要がある。ADにおける松果体体積減少の機序を解明する

ことが、ADの新しい治療の発展につながるかもしれない。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (<http://adni.loni.nsc.edu>) (参照 2018-07-31)
- 2) Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., et al. : 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 (3) ; 270-279, 2011
- 3) Hojjati, S. H., Ebrahimzadeh, A., Khazaei, A., et al. : Predicting conversion from MCI to AD by integrating rs-fMRI and structural MRI. *Comput Biol Med*, 102 ; 30-39, 2018
- 4) Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., et al. : Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9 (1) ; 119-128, 2010
- 5) Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. : NIA-AA Research Framework : toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14 (4) ; 535-562, 2018
- 6) Kunz, D., Schmitz, S., Mahlberg, R., et al. : A new concept for melatonin deficit : on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, 21 (6) ; 765-772, 1999
- 7) Luk, C. C., Ishaque, A., Khan, M., et al. : Alzheimer's disease : 3-Dimensional MRI texture for prediction of conversion from mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*, 10 ; 755-763, 2018
- 8) Ma, X., Li, Z., Jing, B., et al. : Identify the atrophy of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging using morphometric MRI analysis. *Front Aging Neurosci*, 8 ; 243, 2016
- 9) Mahlberg, R., Walther, S., Kalus, P., et al. : Pineal calcification in Alzheimer's disease : an in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging*, 29 (2) ; 203-209, 2008
- 10) Mahlberg, R., Kienast, T., Hädel, S., et al. : Degree of pineal calcification (DOC) is associated with polysomnographic sleep measures in primary insomnia patients. *Sleep Med*, 10 (4) ; 439-445, 2009
- 11) Matsuoka, T., Imai, A., Fujimoto, H., et al. : Reduced pineal volume in Alzheimer disease : a retrospective cross-sectional MR imaging study. *Radiology*, 286 (1) ; 239-248, 2018
- 12) Matsuoka, T., Imai, A., Fujimoto, H., et al. : Neural correlates of sleep disturbance in Alzheimer's disease : role of the precuneus in sleep disturbance. *J Alzheimers Dis*, 63 (3) ; 957-964, 2018
- 13) Matsuoka, T., Oya, N., Yokota, H., et al. : Pineal volume reduction in patients with mild cognitive impairment who converted to Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 (11) ; 587-593, 2020
- 14) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al. : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*,

- 34 (7) ; 939-944, 1984
- 15) Mitolo, M., Stanzani-Maserati, M., Capellari, S., et al. : Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using brain ¹H-MRS and volumetric changes : a two-year retrospective follow-up study. *Neuroimage Clin*, 23 ; 101843, 2019
 - 16) Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., et al. : High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554 (7691) ; 249-254, 2018
 - 17) Nölte, I., Lüttkhoff, A.-T., Stuck, B. A., et al. : Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers : an interdisciplinary approach. *J Magn Reson Imaging*, 30(3) ; 499-505, 2009
 - 18) Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., et al. : Physiological levels of melatonin relate to cognitive function and depressive symptoms : the HEIJO-KYO Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (8) ; 3090-3096, 2015
 - 19) Ottoy, J., Niemantsverdriet, E., Verhaeghe, J., et al. : Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, amyloid- and ¹⁸F-FDG-PET imaging. *Neuroimage Clin*, 22 ; 101771, 2019
 - 20) Pardo, C. A., Martin, L. J., Troncoso, J. C., et al. : The human pineal gland in aging and Alzheimer's disease : patterns of cytoskeletal antigen immunoreactivity. *Acta Neuropathol*, 80 (5) ; 535-540, 1990
 - 21) Reas, E. T., Hagler, D. J., Jr., White, N. S., et al. : Microstructural brain changes track cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin*, 20 ; 883-891, 2018
 - 22) Saito, Y., Murayama, S. : Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology*, 27 (6) ; 578-584, 2007
 - 23) Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., et al. : Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*, 65 (4) ; 403-413, 2009
 - 24) Skene, D. J., Swaab, D. F. : Melatonin rhythmicity : effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 38 (1-2) ; 199-206, 2003
 - 25) Song, J. : Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease : relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegener*, 14 (1) ; 28, 2019
 - 26) Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 (3) ; 280-292, 2011
 - 27) Srinivasan, V., Kaur, C., Pandi-Perumal, S., et al. : Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease : possible therapeutic value. *Int J Alzheimers Dis*, 2011 ; 741974, 2010
 - 28) Tabatabaei-Jafari, H., Walsh, E., Shaw, M. E., et al. : A simple and clinically relevant combination of neuroimaging and functional indexes for the identification of those at highest risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 69 ; 102-110, 2018
 - 29) Tan, D. X., Xu, B., Zhou, X., et al. : Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules*, 23 (2) ; 301, 2018
 - 30) Tobore, T. O. : On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurol Sci*, 40 (8) ; 1527-1540, 2019
 - 31) Trzepacz, P. T., Yu, P., Sun, J., et al. : Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*, 35 (1) ; 143-151, 2014
 - 32) Yulug, B., Hanoglu, L., Kilic, E. : Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease? *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (10) ; 673-677, 2017
 - 33) Zhou, H., Jiang, J., Lu, J., et al. : Dual-model radiomic biomarkers predict development of mild cognitive impairment progression to Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 12 ; 1045, 2019