

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19484

研究課題名(和文)多系統萎縮症における早期診断マーカーの開発：神経回路解析を中心に

研究課題名(英文)Development of an early indicator in multiple system atrophy: brain network analysis

研究代表者

原 一洋(HARA, Kazuhiro)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80748369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)では早期から認知機能低下を認めうることが指摘されている。ただその病態は十分に分かっていない。そこで明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAに脳容積、脳内回路解析を認知機能別に施行、健常群と比較し萎縮、脳内回路障害の有無を確認しMSAにおける認知機能からの早期診断マーカーの開発を行った。

結果：疾患群では健常群と比較し認知機能が有意に低下していたが萎縮部位は小脳主体で大脳皮質は保たれていた。一方認知機能低下群で広範な脳内回路障害を左優位の脳梁に認めた。以上からMSAでは萎縮より解剖学的脳内回路の変化が出現しており、認知機能低下に関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Patients with multiple system atrophy (MSA) show cognitive decline during the course of the illness. However an early diagnostic marker of cognitive decline of MSA remains unclear. We enrolled 30 cases with probable MSA and 15 healthy controls. We classified 15 patients who showed as normal cognition (MSA-NC) and 15 cases who showed as cognitive decline (MSA-CD). All subjects were investigated using brain volume/network analysis. Results: Patients with MSA-NC and those with MSA-CD showed cerebellar but not cerebral atrophy compared to controls. In contrast, brain network analysis showed widespread abnormal values in both the cerebrum and cerebellum in MSA-CD compared to controls. Particularly, significant decreased fractional anisotropy (FA) values were observed in the left corpus callosum in MSA-CD as compared to MSA-NC. It were significantly correlated with cognitive butteries. Decreased FA values in the corpus callosum could serve as an early indicator of cognitive decline in MSA.

研究分野：神経内科学

キーワード：多系統萎縮症 認知機能 脳内回路解析

1. 研究開始当初の背景

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうる事が指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていない。

2. 研究の目的

そこで今回我々は明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAにVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)を認知機能別に施行し、健常群と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。

3. 研究の方法

2013年10月から2016年12月までに当院受診し診断基準を満たした連続MSA 39例で頭部MRIや認知機能評価が病状のため不能な9例を除き30例を、年齢・性別で統計学的に有意差のない健常群15例(63.3 ± 7.9歳、男/女 9/6)と比較検討した。

当病院倫理委員会の承認の上、MSA全例でunified MSA rating scale (UMSARS)を評価し、認知機能の評価にはAddenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)を用いた。認知機能の分類として既報告にあるように正常群をACE-Rの89点以上とし、低下群を88点以下としたACE-R正常群15例(61.5 ± 8.0歳、男/女 8/7)、ACE-R低下群15例(65.5 ± 6.7歳、男/女 10/5)。画像は3.0T MRIを用いて3D-T1、拡散テンソル画像を施行し、解剖学的な容積や皮質下の白質回路解析であるVBMやTBSSにて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR, $P < 0.05$)。

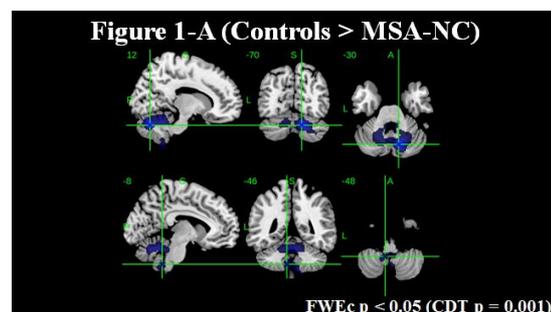
(倫理面への配慮)

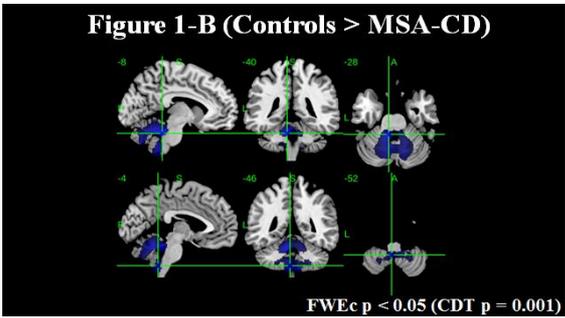
本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部MRIなどは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護された。

4. 研究成果

健常群、ACE-R正常群、ACE-R低下群の平均年齢は各々63.3 ± 7.9、61.5 ± 8.0、65.5 ± 6.7歳で統計学的に有意差はなかった。ACE-R正常群とACE-R低下群の罹病期間は2.7 ± 1.2、2.9 ± 1.7年で有意差はなかった。ACE-Rの総点はそれぞれ96.6 ± 2.8、93.1 ± 2.7、78.6 ± 6.2点でありACE-R低下群で健常群とACE-R正常群と有意差を認めた。下位項目については健常群とACE-R正常群とACE-R低下群で注意/見当識は17.9 ± 0.3、17.6 ± 0.6、16.5 ± 1.4、記憶は24.2 ± 2.0、23.3 ± 1.9、17.3 ± 4.4、流暢性は13.7 ± 0.7、12.1 ± 1.8、8.0 ± 2.5、言語は25.2 ± 1.0、25.0 ± 1.1、23.1 ± 2.4、視空間は15.6 ± 0.9、15.1 ± 1.0、13.6 ± 2.4であった。注意/見当識、記憶、流暢性、言語でACE-R低下群は健常群とACE-R正常群との間に有意差を認めた。また視空間でACE-R低下群は健常群と有意差を認めた。

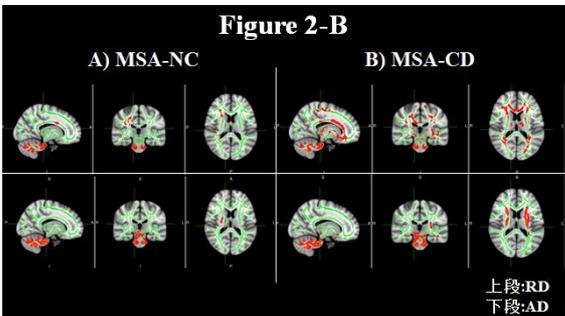
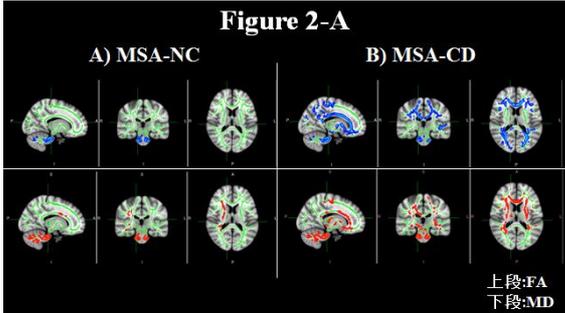
VBMにおいてACE-R正常群・低下群ともに小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった(Figure 1-A, 1-B)





次に白質回路解析である TBSS の fractional anisotropy (FA) については健常群と比較し ACE-R 正常群では小脳にのみ異常を認めた。他のパラメータの mean diffusivity (MD)、radial diffusivity (RD)、axial diffusivity (AD) については健常群と比較し ACE-R 正常群では小脳異常とごく軽度の大脳異常を認めた。

一方で ACE-R 低下群では FA、MD、RD、AD の異常が健常群と比較し小脳に加えて、前頭葉中心とした広範な大脳異常を認めた。(Figure 2-A, 2-B)



ACE-R 低下群と ACE-R 正常群を比較したところ、MD、RD、AD については有意な差はなかったが、FA のみ左優位の脳梁を中心とした白質線維の異常を認めた。また左優位の脳梁と ACE-R の総点・下位項目(記憶・流

暢性・言語)が相関していた。(Figure 3-A, 3-B-I, 3-B-II)

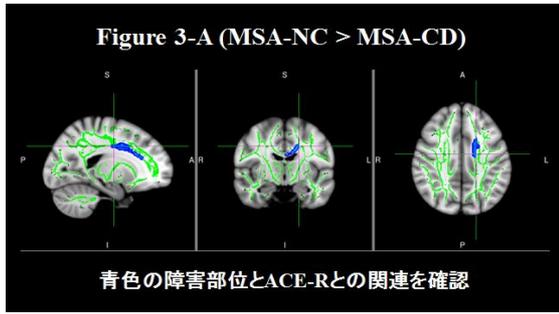


Figure 3-B-I

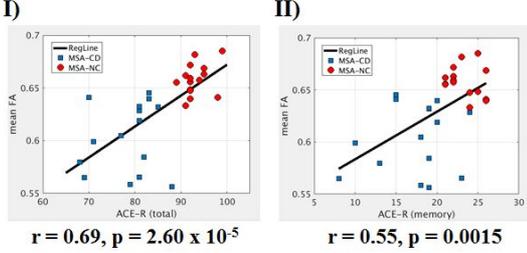
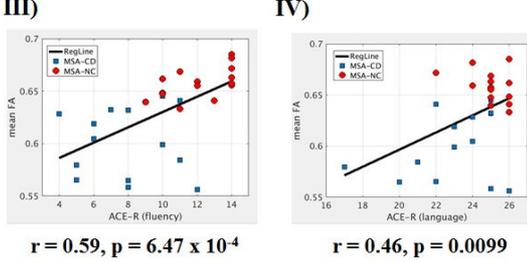


Figure 3-B-II



ACE-R 低下群において ACE-R の総点及び下位項目(注意/見当識、記憶、流暢性、言語、視空間)は健常群と比較し統計学的には有意な差を認めた。既報告にもあるよう MSA では遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されており本研究でも同様の結果であった。

次に解剖学的な容積の解析である VBM においては ACE-R 正常群、低下群ともに健常群と比較し小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。つまり大脳皮質は保たれていた。一般的に MSA は進行すると大脳萎縮を認めるが本研究においては罹病期間が $2.7 \pm 1.2, 2.9 \pm 1.7$ 年とそれぞれ早期であるため小脳萎縮のみであったと考えられる。

一方で皮質下の白質回路解析である TBSS で ACE-R 低下群では FA、MD、RD、AD の異常が健常群と比較し小脳に加えて、前頭葉中心とした広範な大脳異常を認めた。

過去の研究で白質線維の変性では FA の低下、MD の上昇を認め、RD や AD の異常は脱髄や軸索の損傷などと関連していることが分かっている。今回の TBSS の結果は本研究の MSA の病理学的背景の違いなどが原因の可能性がある。

更に ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ FA の異常を特に左優位の脳梁に認めた。またそれ以外のパラメータである MD、RD、AD では異常を認めなかった。特に Figure 3-B-II から左優位の脳梁と認知機能と相関を認めたことから、MSA の認知機能においては大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現している可能性が示唆された。今後病理学的な背景や更なる画像解析が必要と思われた。

<参考文献>

- I. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 722-8.
- II. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008; 70: 1390-6.
- III. Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2008; 271: 40-6.
- IV. Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 222-3.
- V. Watanabe H, Riku Y, Nakamura T, Hara

K, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Expanding concept of clinical conditions and symptoms in multiple system atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(7): 457-64.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

Senda J, Watanabe H, Endo K, Yasui K, Hawsegawa Y, Yoneyama N, Tsuboi T, Hara K, Ito M, Atsuta N, Epifanio B Jr, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Active brain changes after initiating fingolimod therapy in multiple sclerosis patients using individual voxel-based analyses for diffusion tensor imaging. *Nagoya J Med Sci*. 2016; 78(4): 455-63.

査読有

Watanabe H, Riku Y, Nakamura T, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Expanding concept of clinical conditions and symptoms in multiple system atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(7): 457-64. 査読無
Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122(12): 1663-72. 査読有

原一洋, 渡辺宏久, 伊藤瑞規, 祖父江元 拡散強調画像を用いた多系統萎縮症の上小脳脚病変の評価. *神経内科*. 2015; 82(6): 562-6. 査読無

[学会発表](計 2件)

1. Brain network imaging findings in multiple system atrophy with cognitive

decline, Poster, Kazuhiro Hara, Hirohisa Watanabe, Epifanio Bagarinao, Kazuya Kawabata, Noritaka Yoneyama, Reiko Ohdake, Kazunori Imai, Michihito Masuda, Takamasa Yokoi, Takashi Tsuboi, Mizuki Ito, Naoki Atsuta, Masahisa Katsuno, Gen Sobue, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/22,ベルリン(ドイツ)

2. 認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見, ポスタ -, 原一洋、渡辺宏久、今井和憲、川畑和也、大嶽れい子、榊田道人、坪井崇、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹、バガリナオ エピファニオチラ、勝野雅央、祖父江元, 第57回日本神経学会学術大会, 2016/5/20, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

原 一洋 (HARA Kazuhiro)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 80748369