

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09715

研究課題名（和文）ヒトの神経線維束の大脳皮質内投射分布に関する研究：疾患特異的变化の解明をめざして

研究課題名（英文）Disease-specific change of human brain network

研究代表者

高屋 成利（Takaya, Shigetoshi）

京都大学・医学研究科・客員研究員・非常勤講師

研究者番号：70444495

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：健康なヒトおよび神経疾患患者の大脳の連合線維の白質内経路および投射分布およびその構造と機能の関連を明らかにした。脳卒中後てんかんにおいて、てんかん性活動が神経線維に沿って伝搬した投射領域の大脳皮質においても血流低下が発作後数日にわたって遷延することを見いだした。パーキンソン病関連疾患における基底核および皮質ネットワークの障害の特異的变化を使って、疾患の鑑別を行えることを示した。パーキンソン病の垂直認知と姿勢異常に関わる脳領域を明らかにした。脳内における安静時のBOLD信号の経時的推移を空間的に辿ることによって、慢性虚血脳における脳血管反応性を評価できることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳活動は神経線維束を介して結ばれた遠隔の脳領域のどうしの相互作用によって行われる。また、多くの神経精神疾患において引き起こされる認知、情動および運動機能の変化は脳内の神経ネットワークの障害によってもたらされると認識されるようになってきた。これらのことを考慮すればヒトの神経線維束の大脳皮質内投射を調べた上で、疾患特異的な脳内ネットワークを明らかにしたことは、健康なヒトの脳機能を明らかにするためのみならず、それぞれの疾患の病態生理を明らかにして神経・精神疾患における機能障害のメカニズムを探る上でも重要であり、更には早期診断や治療介入に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We clarified the projection topography of association pathways in the brain of healthy volunteers and patients with neurological disorders, then demonstrated the change in the interaction of structural-functional relationship. In post-stroke epilepsy, we found that an increase in blood flow was prolonged for several days after the seizure in the projection cortex from the focus, which can be used for the diagnosis. The disease-specific change in the network of the basal ganglia and cortex was clarified in parkinsonian syndromes. The change can be used for differential diagnosis. We have identified the brain regions involved in disturbed verticality perception and postural abnormality in patients with Parkinson disease. We found that the cerebrovascular reactivity in the chronic ischemic brain can be evaluated by the temporal-shift maps estimated from resting-state blood oxygenation level-dependent (BOLD) signals.

研究分野：脳神経内科

キーワード：脳神経内科 脳画像

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳活動は神経線維束を介して結ばれた遠隔の脳領域のどうしの相互作用によって行われる。また、多くの神経精神疾患において引き起こされる認知、情動および運動機能の変化は脳内の神経ネットワークの障害によってもたらされると認識されるようになってきた。これらのことを考慮すればヒトの神経線維束の大脳皮質内投射を探索するとともに、疾患特異的な脳内ネットワークを明らかにすることは、健康なヒトの脳機能を明らかにするためのみならず、それぞれの疾患の病態生理を明らかにして神経・精神疾患における機能障害のメカニズムを探る上でも重要であり、更には早期診断や治療介入に役立つものと考えられる。

### 2. 研究の目的

- 1) 健康なヒトの脳の大脳皮質間を結合する連合線維の投射分布を明らかにする。
- 2) 脳内のネットワーク病と考えられているてんかんにおける投射分布の変化と、その変化が病態にどのように関わっているかについて調べる。
- 3) 脳卒中後てんかんは、その診断が難しいことが治療介入の遅れにつながる。てんかん発作が脳内の神経線維束を介して投射皮質へと伝搬する性質を用いて、脳卒中後てんかんの診断に役立つ。
- 4) 基底核皮質ネットワークの障害が運動機能異常を引き起こすパーキンソン病関連疾患における基底核と皮質機能を評価して疾患特異的な変化を調べる。
- 5) パーキンソン病における基底核皮質ネットワークの障害は運動機能の障害のみならず、認知機能の障害も引き起こすと考えられている。パーキンソン病における垂直認知の障害が引き起こす姿勢異常に関わる脳内ネットワークを明らかにする。
- 6) 慢性脳虚血における血管反応性の評価は治療戦略を考える上で重要である。脳内ネットワークを評価する方法として用いられる resting-state fMRI の手法を用いて、非侵襲的に血管反応性を評価する方法を開発する。

### 3. 研究の方法

- 1) 連合線維の投射分布については、頭部 MRI 拡散強調画像を健康被験者で撮像した上で、surface-based structural connectivity analysis を用いて分析した。
- 2) てんかん患者における神経線維の投射分布の変化と病態の関連を調べるために、側頭葉てんかん患者においても surface-based structural connectivity analysis を用いて解析して健康被験者と比較した。
- 3) 脳卒中後てんかん発作後および発作数日後に脳血流 SPECT を実施してその差分画像を MRI に重ね合わせる方法で解析することにより、てんかん性活動に伴う血流の変化が生じている領域を詳細に検討した。
- 4) 基底核機能を調べる方法として、ドーパミントランスポーター-SPECT を用いた。また、皮質機能を調べる方法として脳血流 SPECT を用いた。パーキンソン病、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核変性症候群、多系統萎縮症のそれぞれの疾患患者における特異的な変化パターンを明らかにして、これにより鑑別診断ができるかについて調べた。
- 5) パーキンソン病患者で姿勢異常が見られる患者および見られない患者において垂直認知検査および脳血流 SPECT を実施して、姿勢異常と垂直認知の関係および姿勢異常と関わりのある脳内領域の特定を行った。
- 6) 慢性脳虚血患者に resting-state fMRI と血管反応性を評価する上での標準的検査であるダ

ダイヤモンド負荷 SPECT 試験を実施して、ダイヤモンド負荷 SPECT から計算される血管反応性を反映する resting-state fMRI の解析方法を調べた。

#### 4. 研究成果

- 1) 健康なヒトの脳の前方領域である前頭葉と後方部位である側頭頭頂葉を連絡する連合線維の白質内の走行経路および投射分布を明らかにして、左右差を可視化することに成功した。また、この左右差が機能的結合の非対称性にも反映されており、このような左側頭頭頂葉への非対称的な解剖学的・機能的結合性が、ヒトの言語課題遂行に重要な役割を演じていることも明らかにした。また、最外包束の神経線維とその側頭葉への投射分布を明らかにすることができた。最外包束はヒト以外の霊長類ではその存在が知られているがヒトにおいてその存在は不明なところが多かった。今回その投射分布を明らかにしたことでヒトにおける最外包束の機能を調べる今後の研究につなげることができる。
- 2) 左側頭葉てんかん患者においては弓状束による左側頭葉の非対称的結合が減少しており、これが言語課題実施時の活動低下と関連していることを明らかにした。一方で左頭頂葉への構造的結合は増加しており、これが言語課題実施時の同部位の機能的結合の増加と関連していることが分かった。左側頭葉てんかん患者においては、側頭葉と前頭葉の構造的・機能的結合は低下するものの、頭頂葉と前頭葉の構造的・機能的結合の増加によって、機能が代償されることが示唆されており、疾患による脳のリモデリングの存在を示す点で有意義な知見となった。
- 3) 脳卒中後てんかんにおいては、発作焦点のみならず、てんかん性活動が神経線維に沿って伝搬する領域の大脳皮質においても血流低下が発作後数日にわたって遷延することを見いだした。脳卒中後てんかんは診断が困難であることが多いが、今後は発作焦点のみならず、てんかん性活動が神経線維連絡に沿って伝搬する領域の血流低下を脳血流 SPECT によって検出することが診断の一助になることが示唆される。
- 4) パーキンソン病、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核変性症候群、多系統萎縮症にそれぞれ特異的なドーパミントランスポーター-SPECT および脳血流の変化パターンを見だし、これらの組み合わせにより、臨床症状がなくても、画像診断だけで高い精度でこれらの疾患の鑑別を行うことができることを示した。これらのパーキンソン病関連疾患は、臨床現場における患者のマネジメントのみならず治療方法を探求する研究上の戦略も異なる。そのため、正確な診断が不可欠であるが、実際には特に早期の段階での鑑別が困難であることが多い。今回の研究の結果は、臨床現場における鑑別診断に利用できるだけでなく、今後開発が期待される disease-modifying therapy の研究にも役立つ可能性がある。
- 5) パーキンソン病患者では姿勢異常が出現する前の発症初期の段階から垂直認知の障害を生じていることを見いだした。また、姿勢異常のあるパーキンソン病患者では、その障害がパーキンソン病の病変の主座である基底核からの神経線維の投射のある右頭頂側頭連合皮質の機能異常と関連することを見いだした。今後は、同領域のニューロモデュレーションにより症状の改善にむけた取り組みが期待される。
- 6) 脳内における安静時の BOLD 信号の経時的推移を空間的に辿ることによって、慢性虚血脳における脳血管反応性を評価できうことを見いだした。この方法は従来の血管反応性の評価方法と異なり、放射線被ばくを伴わず、非侵襲的な方法であり、バイパス手術適応を決める検査での実用が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishida S, Aso T, Takaya S, Takahashi Y, Kikuchi T, Funaki T, Yoshida K, Okada T, Kunieda T, Togashi K, Fukuyama H, Miyamoto S	4. 巻 85
2. 論文標題 Resting-state functional magnetic resonance imaging identifies cerebrovascular reactivity impairment in patients with arterial occlusive diseases: A pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 680-688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuros/nyy434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 高屋成利	4. 巻 53
2. 論文標題 脳画像から読み取る障害像と理学療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 理学療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takaya S, Sawamoto N, Okada T, Okubo G, Nishida S, Togashi K, Fukuyama H, Takahashi R	4. 巻 47
2. 論文標題 Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using dopamine transporter and perfusion SPECT	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parkinsonism Relat Disord	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2017.11.333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibata S, Matsunashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S	4. 巻 128
2. 論文標題 Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol	6. 最初と最後の頁 734-743
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2017.01.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A	4. 巻 120
2. 論文標題 Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Epilepsy Res 2016	6. 最初と最後の頁 65-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2015.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takaya S, Liu H, Greve DN, Tanaka N, Leverobni C, Cole AJ, Stuffleeam SM	4. 巻 37
2. 論文標題 Altered anterior-posterior connectivity through the arcuate fasciculus in temporal lobe epilepsy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hum Brain Mapp	6. 最初と最後の頁 4425-4438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.23319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, Takaya S, Kobayashi K, Shimotake A, Matsumoto R, Ikeda A, Toyoda K, Ihara M	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20902742	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高屋成利	4. 巻 54
2. 論文標題 脳画像から読み取る障害像と理学療法 (17) 水頭症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 理学療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 489-491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 高屋成利、澤本伸克、岡田知久、大久保豪祐、西田誠、富樫かおり、福山秀直、高橋良輔
2. 発表標題 脳SPECT画像を用いたパーキンソン症候群の鑑別診断
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高坂雅之、大江田知子、梅村敦史、富田聡、朴貴瑛、山本兼司、杉山博、高屋成利、澤田秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病の側屈姿勢と垂直認知障害および関連する脳部位
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井健雄、高屋成利、江頭誠
2. 発表標題 病院・施設でのストロー付き紙パック入り牛乳の提供は誤嚥のリスクを高める
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正木路加、高屋成利、西谷真人、橋本康子
2. 発表標題 回復期リハビリテーション病院におけるインスリン離脱について
3. 学会等名 第6回慢性期リハビリテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏木祥子、高屋成利、橋本康子
2. 発表標題 経管栄養から経口摂取への移行：経口補助食品を経鼻経管で使用した事例
3. 学会等名 第6回慢性期リハビリテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaya S, Sawamoto N, Okada T, Okubo G, Nishida S, Togashi K, Fukuyama H, Takahashi R
2. 発表標題 Discriminating atypical parkinsonian syndromes from Lewy body diseases using striatal dopamine transporter activity and regional perfusion images
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takaya S, Sawamoto N, Okada T, Okubo G, Fukuyama H, Takahashi R
2. 発表標題 Differentiation between Lewy body diseases and atypical parkinsonian syndromes using combined brain SPECTs
3. 学会等名 3rd Congress of the European Academy of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shima A, Sawamoto N, Ishii T, Takaya S, Okada T, Takahashi T
2. 発表標題 Microstructural anatomy of subcortical nuclei in Parkinson disease with ultra-high field 7-tesla magnetic resonance imaging
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大井由貴、井谷理彦、長谷川華子、眞木崇州、葛谷聡、山下博史、山内浩、丹羽篤、高屋成利、岡田知久、澤本伸克、松本理器、池田昭夫、富本秀和、高橋良輔
2. 発表標題 痙性対麻痺を呈する新規presenilin-1遺伝子変異による家族性アルツハイマー病の1家系
3. 学会等名 第53回亀山正邦記念神経懇話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高屋成利
2. 発表標題 脳SPECTによるパーキンソニズムの鑑別
3. 学会等名 第11回関西核医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高屋成利
2. 発表標題 臨床神経画像を研究に活かす
3. 学会等名 宇多野病院画像研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田誠、麻生俊彦、高屋成利、高橋由紀、稲田拓、中江卓郎、稲野理賀、武信洋平、菊池隆幸、舟木健史、吉田和道、國枝武治、高木康志、富樫かおり、福山秀直、宮本享
2. 発表標題 安静時脳機能画像(rs-fMRI)により得られるBOLD lag mapの分布の検討 -健常者と頸動脈狭窄症例での検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原映里、富松幸子、山口亜弓、辻令奈、相川学美、高屋成利、太田はるみ
2. 発表標題 慢性便秘症薬と薬剤師の関わり：たかが便秘薬、されど便秘薬
3. 学会等名 第41回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口亜弓、富松幸子、松原映里、辻令奈、相川学美、太田はるみ、高屋成利、橋本康子
2. 発表標題 回復期リハビリテーション病院における間欠投与型骨粗鬆治療薬継続のための取り組み
3. 学会等名 第27回慢性期医療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桜井史明、高屋成利、岩崎真利恵、岩崎祐、橋本康子
2. 発表標題 積極的栄養管理によって長期の絶食に伴う重度サルコペニアから劇的に改善したパーキンソン病症例
3. 学会等名 第27回慢性期医療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田聡、大江田知子、高屋成利、高坂雅之、森裕子、朴貴暎、梅村敦史、山本兼司、田原将行、澤田秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病における咳感受性低下に関連する脳部位に関する検討
3. 学会等名 第13回日本パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田博子、高屋成利、橋本康子、熊倉勇美、田口聖梨、岩崎祐
2. 発表標題 重度のサルコペニアに伴う摂食嚥下障害を呈したパーキンソン病患者に対して5ヶ月間の摂食嚥下訓練を行った結果、3食経口摂取を獲得した症例
3. 学会等名 第20回日本語聴覚士学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高坂雅之、大江田知子、高屋成利、梅村敦史、富田聡、朴貴瑛、山本兼司、澤田秀幸
2. 発表標題 垂直認知機能検査と脳血流SPECT画像を用いたパーキンソン病の側屈姿勢の病態解明
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, Kobayashi K, Shimotake A, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Toyoda K, Ihara M
2. 発表標題 Visualizing the epileptic activity in post-stroke epilepsy using the postictal subtraction SPECT: sub-analysis of PROgnosis of Post Stroke Epilepsy (PROPOSE) study
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaya S
2. 発表標題 Bridging white matter tract and cortical function using surface-based structural connectivity analysis
3. 学会等名 The 10th BRI International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----