

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17030

研究課題名（和文）安静時fMRIの脳内神経回路解析を用いたパーキンソン病の認知症発症リスクの解明

研究課題名（英文）Clarifying the risk of developing dementia in Parkinson's disease using the functional network analysis in the brain with resting-state fMRI

研究代表者

川畑 和也（KAWABATA, Kazuya）

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60837409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はパーキンソン病の認知症への移行リスクに関連したネットワーク基盤を解明することを目的に行われた。パーキンソン病の視知覚障害は視覚ネットワークの機能低下と関連し、さらに腹側視覚情報処理経路のフィードバックが低下していることを明らかにした。また、パーキンソン病の小脳のネットワーク異常と高次脳機能との関係を検討した。パーキンソン病の運動症状は小脳後葉と視床下核との機能的結合が関連をしていた一方で、小脳と尾状核との結合が高次脳機能と関連をしていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はパーキンソン病における認知症の克服という目標に向けて、パーキンソン病の認知症発症リスクに関してこれまで明らかにされていなかった脳内の神経ネットワークという観点から、その病態を明らかにした。これらの発見は将来、診断や治療のマーカーとなる可能性がある。また小脳は将来新規リハビリテーションのターゲットとしての可能性も秘めており、その基礎を築く上で重要な発見である。

研究成果の概要（英文）：We aimed to clarify functional brain networks related to the risk of developing dementia in Parkinson's disease (PD). First, we found that visuoperceptual disturbances in PD were associated with dysfunctions in the visual networks and ventral visual feedback pathways. We also investigated that the relationship between cerebellar network changes and cognitive performance in PD. The severity of parkinsonism was related to the functional connections between the posterior cerebellum and subthalamic nucleus. On the other hand, cognitive performance was associated with the connectivity between the posterior cerebellum and caudate.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 認知症 脳機能 fMRI ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は運動緩慢、筋強剛、振戦、姿勢反射障害などの運動症状および、高次脳機能障害、嗅覚障害、レム睡眠行動障害、自律神経障害、便秘症、抑うつなどの様々な非運動症状を呈する。これらの非運動症状は患者の苦痛や生活の質(QOL)の低下につながる。特に高次脳機能障害は認知症移行の危険因子である。これまでの研究でパーキンソン病の診断時には 20-30%の割合で軽度認知障害(PD-MCI)を有し、パーキンソン病の進行に伴って認知症を発症する可能性がある。高次脳機能障害以外にも、重度嗅覚低下、レム睡眠行動障害、自律神経障害を有していることは、認知症移行のリスクである。認知症は発症すると著しいQOLの低下と介護負担度の増大をもたらす。パーキンソン病の患者数は近年の高齢化とも相まって増加しており、パーキンソン病認知症の早期病態解明と対応方法の確立は急務である。

頭部MRIの撮像方法は脳萎縮や動脈硬化性変化、血管障害の有無、脳腫瘍など器質的な異常を見出す有用な検査である。一方、脳の神経活動に伴う局所の脳血流の過流入により生じる磁性変化をMRIで捉えることが出来るBlood-Oxygen-Level-Dependent(BOLD)の発見以来、このBOLD効果の原理を利用した機能的MRI(fMRI)研究が発展した。その発展には2種類あり、一つは撮像中に何らかの課題(task)をかけることにより脳の賦活された領域を見出す手法、もう一つは安静状態の自由な思索をしている状態で撮像をすることで自発的脳活動を捉える手法である。安静状態でも脳は活発な活動をしていることが知られ、各ボクセルにおける画像信号値の時間的変化は波長の大きな波として観測される。時間的変化に伴う画像信号値の波における位相、振幅、振動数などの相関性の高い領域を抽出することで、脳内に固有の機能を有する複数のネットワークを形成していることが明らかになっている。安静時fMRIは従来の方法では不明であった脳の神経回路の破綻と代償機転を可視化出来る。パーキンソン病では、これらの脳内ネットワークの観点から認知症への進行に伴う神経回路の破綻はまだ明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、認知症への移行リスクを有するパーキンソン病のネットワーク基盤を解明することである。我々はこれまでのパーキンソン病を対象として安静時fMRIを用いた研究によって、認知症には至っていないものの高次脳機能障害を有する患者の脳内のネットワークの異常が、その障害パターンの違いによっても異なっていることを明らかにした(Kawabata et al. J Neurosci 2018)。健忘型認知機能低下のパーキンソン病群においては脳内における安静時ネットワークの主要なネットワークであるデフォルトモードネットワークなどに異常を示していた一方で、非健忘型認知機能低下のパーキンソン病群においては後頭葉を中心とした視覚ネットワークの異常、および小脳ネットワークの異常があることを見出している。また重度嗅覚低下においても、扁桃体からのネットワークが重度嗅覚低下を有するパーキンソン病群において広範に異常を認めることを明らかにした(Yoneyama et al. PLoS One 2018)。これらの研究を基盤として、高次脳機能や認知症発症と関連する脳内における神経回路の変化を明らかにする。

## 3. 研究の方法

パーキンソン病患者を対象にして、臨床スコア評価および頭部MRIの撮像を行った。高次脳機能は記憶、遂行機能、視空間認知など高次脳機能に関連する各種テストを施行した。また、レム睡眠行動障害やうつ症状を評価する診断質問紙、自律神経障害の有無なども評価をした。画像は構造画像として3D-T1画像(magnetization-prepared rapid gradient-echo; MP-RAGE)、multi-bandを使用した拡散強調画像(diffusion tensor imaging; DTI)、およびecho-planar imaging(EPI)による安静時機能画像も臨床評価を行った際に合わせて撮像をした。画像解析においては、独立成分分析による安静時ネットワークの変化、関心領域に基づく解析の他、グラフ解析などの解析手法を用いた。さらにパーキンソン病は症状が大きく変動する特徴があり、高次脳機能を含む非運動症状も変動をするため、経時的に追跡をして評価を行った。

## 4. 研究成果

(1) 我々が行った研究の一つとしてパーキンソン病の視覚機能低下に着目をした。視覚機能低下は将来の認知症発症のリスクとしても知られている。その視覚および視空間課題を用いていくつかの課題を施行した中で、欠けている箇所を推定してアルファベットを同定する課題でパーキンソン病では有意に低下をしている症例が見られることを明らかにした。さらにそれが一次視覚野の視覚ネットワークの機能低下、および視覚ネットワークに対する腹側視覚情報処理経路のフィードバックが低下していることを機能的ネットワーク解析により明らかにして、報告をした(Kawabata et al. Clinical Parkinsonism Relat Disord 2020)。

(2) パーキンソン病の小脳のネットワーク異常と認知機能低下との関係を検討した。これまでに我々は多系統萎縮症の高次脳機能障害が小脳後葉 Crus I/II の領域と前頭前野および小脳の同部位と辺縁系への機能的結合の強さが高次脳機能と関連していることを明らかにしている(Kawabata et al. Cerebellum 2019)。小脳の高次脳機能に対する役割は近年注目をされている。

以前の我々の研究においてもパーキンソン病の非記憶主体の高次脳機能低下では小脳ネットワークに異常があることから(Kawabata et al. J Neurol 2018)、神経変性疾患の小脳と高次脳機能という観点からもさらなる研究を進めた。健常者に比較して小脳-大脳基底核の機能的な結合は広範に低下をしており、小脳後葉の領域と視床下核との機能的結合がパーキンソン病の運動症状と関連をしている一方、尾状核との結合が高次脳機能と関連をしていることを明らかにして報告した(Kawabata et al. Parkinsonism Relat Disord 2020)。小脳は将来新規リハビリテーションのターゲットとしての可能性も秘めている領域であり、その基礎を築く上で重要な発見である。

(3)パーキンソン病の視知覚機能を含めた1年間の縦断的な評価を行うと、多くのスコアで改善や悪化などの変動していることが明らかになった。特に、視知覚課題は最も顕著であり、視覚構成課題や視空間課題にも変動がみられた。個人レベルで解析をしたところ、視知覚課題における変動は記憶や語流暢性とも関連をしていることを見出した(Ohdake, Kawabata et al. J Neural Transm 2020)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawabata Kazuya, Ohdake Reiko, Watanabe Hirohisa, Bagarinao Epifanio, Hara Kazuhiro, Ogura Aya, Masuda Michihito, Kato Toshiyasu, Yokoi Takamasa, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 3
2. 論文標題 Visuoperceptual disturbances in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 100036 ~ 100036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prdoa.2020.100036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Kazuya, Watanabe Hirohisa, Bagarinao Epifanio, Ohdake Reiko, Hara Kazuhiro, Ogura Aya, Masuda Michihito, Kato Toshiyasu, Tsuboi Takashi, Maesawa Satoshi, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 80
2. 論文標題 Cerebello-basal ganglia connectivity fingerprints related to motor/cognitive performance in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 21 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2020.09.005	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 Ohdake Reiko, Kawabata Kazuya, Watanabe Hirohisa, Hara Kazuhiro, Ogura Aya, Kato Toshiyasu, Masuda Michihito, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 127
2. 論文標題 Individual changes in visual performance in non-demented Parkinson's disease patients: a 1-year follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 1387 ~ 1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-020-02248-1	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kazuya Kawabata, Hirohisa Watanabe, Bagarinao Epifanio, Reiko Ohdake, Kazuhiro Hara, Aya Ogura, Toshiyasu Kato, Michihito Masuda, Masahisa Katsuno, Gen Sobue
2. 発表標題 Cerebello-basal ganglial network relates to motor severity and cognition in Parkinson's disease
3. 学会等名 第61回日本神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川畑和也, 渡辺宏久, Epifanio Bagarinao, 大嶽れい子, 原一洋, 小倉礼, 榎田道人, 加藤隼康, 坪井崇, 前澤聡, 勝野雅央, 祖父江元
2. 発表標題 パーキンソン病の小脳-基底核ネットワークと運動/認知機能との関連
3. 学会等名 第14回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 川畑和也, 渡辺宏久, Epifanio Bagarinao, 大嶽れい子, 原一洋, 小倉礼, 榎田道人, 加藤隼康, 坪井崇, 前澤聡, 勝野雅央, 祖父江元
2. 発表標題 パーキンソン病の小脳-大脳基底核ネットワークと高次脳機能との関連
3. 学会等名 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuya Kawabata, Hirohisa Watanabe, Kazuhiro Hara, Reiko Ohdake, Aya Ogura, Toshiyasu Kato, Michihito Masuda, Bagarinao Epifanio, Masahisa Katsuno, Gen Sobue
2. 発表標題 Network hub in PD with probable REM sleep behavior disorder
3. 学会等名 第60回日本神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Kawabata, Hirohisa Watanabe, Epifanio Bagarinao, Reiko Ohdake, Kazuhiro Hara, Masahisa Katsuno, Gen Sobue
2. 発表標題 Cerebellar and cerebello- basal ganglial functional features in Parkinson's disease
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川畑和也, 渡辺宏久, 原一洋, 大嶽れい子, 小倉礼, 加藤隼康, 榎田道人, バガリナオ エピファニオ, 勝野雅央, 祖父江元
2. 発表標題 パーキンソン病のレム睡眠行動障害に関連する脳内ネットワーク
3. 学会等名 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2019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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関