

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591031

研究課題名（和文） パーキンソン病非運動症状の病態解明と早期診断への応用

研究課題名（英文） Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's disease for potential application to early diagnosis

研究代表者

河村 満 (KAWAMURA MITSURU)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：20161375

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、Parkinson 病（以下 PD）の早期診断に利用するため、PD の非運動症状の進行プロセスを探ることであった。このため、PD の運動症状、感覚症状、社会的認知機能障害、自律神経障害の発症順序を検討した。PD の前駆病態とされている REM 睡眠行動異常症例を対象として感覚障害、社会的認知障害、自律神経障害の発症の有無や症状の推移を追跡した。これらの患者に対して、PD で異常がみられるとされる表情認知検査、意思決定検査および嗅覚検査等の神経心理検査、MIBG 心筋シンチグラフィや PET によるドパミン機能のイメージングを行った。結果として、REM 睡眠行動異常症例ではこれらの認知課題において成績低下を示し、認知機能障害の成績が低下している症例においてドパミン機能の低下が見られた。一方、MIBG 心筋シンチグラフィは認知機能が低下している症例でも、正常な症例でも低下していた。こうした結果は、REM 睡眠行動異常症例における症状パターンが症例により異なり、今後の進行にも違いがあることが予測された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the non-motor symptoms of Parkinson's disease and explored their availability for early diagnosis. Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) can be an early symptom of alpha-synucleinopathies including Parkinson's disease. We examined whether the cognitive and autonomic symptoms reported in these conditions also developed in RBD patients. We also examined whether the patients had preclinical nerve degeneration in the nigrostriatal dopaminergic system using dopamine transporter PET. The results were as follows. (1) The dopamine transporter PET indicated the reduced pre-synaptic function in the nigrostriatal dopaminergic system in 2 out of 3 RBD patients. (2) Olfactory recognition and social-cognition including facial-expression recognition and decision-making was impaired in two patients with the reduced pre-synaptic function. (3) Autonomic signs such as decreased myocardial <sup>123</sup>I- metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake and constipation were present in all patients. The social-cognitive and autonomic symptoms in the RBD patients were consistent with those of PD patients. Based on the consistence and the reduced pre-synaptic function in the nigrostriatal system, we predicted that motor symptoms may develop in those RBD patients in the near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：パーキンソン病、非運動症状、自律神経機能、認知機能

### 1. 研究開始当初の背景

PDは振戦、無動などの運動症状が主症状であるが、非運動症状はあまり研究されていなかった。こうした症状は運動障害に比べると自覚的・他覚的に検出することが困難で、工夫された解析技術が必要だったためであると考えられる。

神経病理学者のBraakらが報告しているPDの病理的所見に関する仮説では、PDの病理学的特徴であるLewy小体の蓄積は嗅球や扁桃体、中脳などの辺縁系から運動指令を担う領域、および新皮質全体に広がる。Braakらの仮説に従うと、扁桃体を含むネットワークの機能不全はPDの主症状の発症以前から始まっているといえる。しかし、Braakらの検討は死後解剖された所見に基づくものであり、観察された病変がどのような機能不全を呈するかがわからない。Braakらの仮説では、運動症状よりも早い時期に感覚症状や自律神経障害、社会的認知機能障害が起こることが想定され、それら非運動症状を用いてPDを検出できると考えられる。

これらの点から、PD初期における感覚障害と社会的認知機能障害、および自律神経障害をBraakらの仮説に基づいて詳しく調べることによって、PDの病態に関する理解が深まり、さらにはPDの早期診断・早期治療などの臨床応用も可能になると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、Parkinson病（以下PD）の早期診断を目的とし、PDの運動症状が現れる以前の非運動症状の進行プロセスを検討した。具体的には運動症状、感覚症状、社会的認知機能障害、自律神経障害の発症順序を検討した。

対象としては運動症状の出現している患者のみでなく、運動症状のない患者も対象とした。具体的には、後にPDを発症するリスクが高いといわれているREM睡眠行動障害患者を対象とし、これらの患者の経過を追跡した。

### 3. 研究の方法と成果

REM睡眠行動異常症患者を対象として感覚障害、社会的認知障害、自律神経障害の発症の有無や症状の推移を追跡した。これらの患者に対して、表情認知検査(Kan, Kawamura et al. 2002, 2004; Suzuki, Kawamura et al. 2006)、意思決定検査(Mimura, Kawamura et al. 2006, Kobayakawa, Kawamura et al. 2008)および嗅覚検査等の神経心理検査を経

時的に測定し、それぞれの検査項目に関する障害程度の推移を検討した。結果として、REM睡眠行動異常症例ではこれらの課題において成績低下を示すことが明らかとなった。これと並行して、MIBG心筋シンチグラフィやPETによるドパミン機能のイメージングを行った。すると、認知機能障害の成績が低下している症例においてドパミン機能の低下が見られた。一方、MIBG心筋シンチグラフィは認知機能が低下している症例でも、正常な症例でも低下していた。こうした結果は、REM睡眠行動異常症例における症状パターンが症例により異なり、今後の進行にも違いがあることが予測される。これらの結果から、社会的認知機能検査やMIBG心筋シンチグラフィなどの自律神経機能検査を組み合わせることで診断の精度を向上させることが可能と考えられる。

これらの検討の他、PD例における認知機能低下の詳細を検討するため、行動選択過程について追加検討を行った。これまでに、PD患者が「目先の大きな報酬」にとらわれてしまい、「将来の大きな損失」となる選択をしてしまうことを示した。この追加検討として、ギャンブル課題の正負を逆転させた修正版を用いて、「目先の損失」にとらわれず「将来的に得」な選択をすることができるか否かを検討した。結果として、原版課題では先行研究同様、PD群は目先の高報酬のために長期的に高損失となる行動をとった。一方、修正版課題においてPD群は健常者群と同様に有利な山を選択した。これらの結果を合わせると、PD例は「高損失だが高報酬が得られる」行動を好むと言え、報酬による行動の促進は損失による行動の抑制を上回っていることが考えられた。この他、PD例における心理推測過程について、情動的な心理推測過程に関する検討を行った。PD例では、視線から他者がどのような心的状態にあるかを推測する過程に困難がみられることが明らかとなった。

### 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7件)

①Tsuruya N, Kobayakawa M, Kawamura M. Is "reading mind in the eyes" impaired in Parkinson's disease? Parkinsonism & Related Disorders, 17, 2011, 246-248. 査

読有

- ② Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Sensitivity to reward and punishment in Parkinson's disease: An analysis of behavioral patterns using a modified version of the Iowa Gambling Task. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16, 2010, 453-457. 査読有
- ③ 小早川睦貴、河村満、パーキンソン病における認知・情動機能、*実験医学*、28 巻、2010、656-660. 査読無
- ④ Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Sensitivity to reward and punishment in Parkinson's disease: An analysis of behavioral patterns using a modified version of the Iowa Gambling Task. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16, 2010, 453-457. 査読有
- ⑤ 小早川睦貴、河村満. パーキンソン病患者さんはギャンブルを生じやすいか? *Frontiers in Parkinson disease*, 2, 2009, 13-16. 査読無
- ⑥ Kawamura M, Kobayakawa M. Emotional impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, 2009, S47-S52. 査読無
- ⑦ 小早川睦貴、鶴谷奈津子、河村満. パーキンソン病における認知機能障害. *Progress in medicine*, 18, 2008, 2375-2379. 査読無

[学会発表] (計 1 1 件)

- ① Tsuruya N, Kobayakawa M, Kawamura M. Mind reading impairment in Parkinson's disease. *International Neuropsychological Society Mid-year Meeting*. 2010. 6. 30 - 7. 3, ポーランド.
- ② Kobayakawa M, Tsuruya N, Murakami H, Kawamura M. Inferring mental state from eye gaze in Parkinson's disease. *World Federation of Neurology Aphasia and Cognitive Disorders Research Group*. 2010. 5. 15-18, トルコ.
- ③ 河村満. パーキンソン病の認知機能障害: 特に社会的認知障害について. 第 14 回東北パーキンソン病治療研究会. 2009. 11. 14, 仙台.
- ④ 小早川睦貴、鶴谷奈津子、河村満. パーキンソン病における意思決定～逆転ギャンブル課題を用いた検討. 第 33 回日本神経心理学学会総会. 2009. 9. 24-25, 東京.
- ⑤ 鶴谷奈津子、小早川睦貴、河村満. パーキンソン病における他者心理の推測～まなざし課題を用いた検討. 第 33 回日本神経心理学学会総会. 2009. 9. 24-25, 東京.
- ⑥ Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Decision-making and Emotional Responses in Parkinson's Disease. *Joint*

Tamagawa/Caltech Lecture-course on EMOTION. 2009. 2. 17-22, パサデナ.

- ⑦ Kawamura M, Tsuruya N, Koyama S, Mimura M, Kobayakawa M. Emotional responses and decision making performances in Parkinson's disease. 6th international congress on mental dysfunctions & other non-motor features in Parkinson's disease. 2008. 10. 16-19, ドレスデン.
- ⑧ 小早川睦貴、鶴谷奈津子、武田景敏、河村満. 逆転ギャンブル課題を用いたパーキンソン病における意思決定能力の評価. 第 2 回 Movement Disorders Society Japan. 2008. 10. 2-4, 京都.
- ⑨ Tsuruya N, Takeda A, Kobayakawa M, Kawamura M. Decreased Sensitivity to Facial Emotions and Limbic Lesions in Myotonic Dystrophy Type1. *World Federation of Neurology Aphasia and Cognitive Disorders Research Group*. 2008. 8. 28-9. 1, エジンバラ.
- ⑩ 河村満. パーキンソン病の認知機能障害: 最近の話題. 第 3 回城西城北 PD フォーラム. 2008. 7. 17, 東京.
- ⑪ 河村満. パーキンソン病と扁桃核. 第 9 回千葉神経難病研究会(特別講演). 2008. 4. 3, 千葉.

[図書] (計 2 件)

- ① 小早川睦貴、「身体性コミュニケーションとその障害」. *ノンバーバルコミュニケーションと脳 一自己と他者をつなぐもの* (岩田誠・河村満 編)、2010、224.
- ② 小早川睦貴、河村満. 「ギャンブルする脳」. *社会活動と脳 - 行動の原点を探る* (岩田誠・河村満 編)、2008、206.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河村 満 (KAWAMURA MITSURU)  
昭和大学・医学部・教授  
研究者番号: 20161375

### (2) 研究分担者

村上 秀友 (MURAKAMI HIDETOMO)  
昭和大学・医学部・講師  
研究者番号: 60384476  
小早川 睦貴 (KOBAYAKAWA MUTSUTAKA)  
昭和大学・医学部・普通研究生  
研究者番号: 80445600

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: