

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17524

研究課題名（和文）パーキンソン病患者のすくみ足における脳内ネットワークの解明

研究課題名（英文）Elucidating brain connectivity networks in freezing of gait in Parkinson's disease

研究代表者

谷口 星来（Taniguchi, Seira）

大阪大学・大学院医学系研究科・特別研究員（PD）

研究者番号：00894370

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、パーキンソン病患者のすくみ足の原因となる脳内ネットワークを突き止め、構築したすくみ足の脳モデルを基に治療法を提案することであった。spectral dynamic causal modelingを用いて、新たに2種のトップダウンのeffective connectivityと1種の独立したself-inhibitory connectivityを特定し、モデルを構築した。本結果は、神経刺激やその他の介入によって左背外側前頭前野から両側の中脳歩行誘発野へのeffective connectivityを調節することが、パーキンソン病におけるすくみ足の程度を軽減し得ることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、データ駆動型アプローチを用いて、すくみ足の脳内メカニズムとなるeffective connectivityを特定した初めての研究となった。本研究の成果は、左背外側前頭前野の脳活動を調節することで、すくみ足に關与する両側の中脳歩行誘発野の機能を正常化できる可能性を示した。この結果は、すくみ足の脳内メカニズムの解明に寄与するだけでなく、治療のターゲットとなる脳領域を明らかにした点でも意義深い。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to identify effective connectivity underlying freezing of gait in patients with Parkinson's disease (PD), and to propose treatments based on a model. Applying spectral dynamic causal modeling, we have identified novel effective connectivity and an independent self-inhibitory connectivity underlying freezing of gait. Our findings imply that modulating the effective connectivity between the left DLPFC and MLR through neurostimulation or other interventions could be a target for reducing freezing of gait in PD.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：すくみ足 パーキンソン病 脳機能 Dynamic Causal Modeling リハビリテーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、中脳黒質のドパミン神経の障害で起こる進行性の神経変性疾患である。主症状としての振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢保持障害に加えて、運動障害に「すくみ足」がある。これまでのメカニズム解明の試みでは、局所的な脳活動や結合を静的脳モデルとして説明したが、刻々と変化するすくみ足を治療するためには、大局的なプロセスを含んだダイナミックな脳活動という側面から病態を捉え直す必要がある (動的脳モデル)。さらに、すくみ足は根治的な治療法が無いため、リハビリテーションへの期待が高い。そこで、本研究は大規模な脳機能研究により、すくみ足の原因となる脳活動の動的パターンを突き止め、動的脳モデルを構築した上で、リハビリテーションの新規治療法を提案する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、PD 患者のすくみ足の原因となる脳内の動的ネットワークを突き止めること、すくみ足の動的脳モデルを構築し、新規治療法を提案することであった。

### 3. 研究の方法

#### (1) 方法論の研究

PD に特化した歩行および起居動作の評価方法についてレビューを行った。2名のレビュアー (博士号取得者) が独立してレビューを行い、抽出された評価方法において、clinimetric properties ならびに臨床における使用について考察を行った (レビュー論文として作成)。最終的に適格とされた評価方法のうち、評価用紙の日本語版が入手不可である場合、原著者の許可を得て日本語版を開発し、妥当性および信頼性を検証した (日本語版の妥当性・信頼性試験後、原著論文として作成)。

#### (2) 評価 (脳機能計測、歩行評価、PD 症状)

**Study I:** International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 診断基準に基づいて、臨床的に確実な PD (Clinically Established PD) と診断された PD 患者 145 名を対象とした。脳の構造、脳機能データは 3T-MRI にて計測した (GE Healthcare 社製, Milwaukee, WI, USA)。

**Study II:** MDS 診断基準に基づいて診断された PD 患者 22 名および健常高齢者 14 名を対象に、脳機能計測、歩行評価 (2 種のすくみ足誘発課題 (Mancini, Smulders et al. 2017)) を実施した。上記 (3 - (1)) で開発したすくみ足指標の実施、ELAN toolbox によるビデオ分析、ならびにウェアラブルセンサーのデータ解析 (FOG ratio の算出) によりすくみ足の定量化を行った。FOG ratio の算出後、ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析により、すくみ足あり/なし PD 患者群を区別する最適なカットオフ値を得た。ビデオ分析は 2 名の理学療法士が独立して行うことによりすくみ出現時間、すくみ足回数を算出し、信頼性を担保した。ウェアラブルセンサーで得られたデータの解析は、本研究データを元に開発されたプログラム GaitAnalysisTool (ATR 社製、version 1.0.0) を用いた。

Study I, II 共に、PD 症状の評価は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) を用いた。すくみ足を有する PD 患者群/なし患者群に分ける際、NFOG-Q が用いられることが多いが、本研究では主観的 (NFOG-Q のスコアが 1 点以上) かつ客観的 (MDS-UPDRS 3.11 のスコアが 1 点以上) にすくみ足が認められる患者のみをすくみ足を有する PD 群とした。さらに認知機能の検査も併せて実施した (Mini-Mental State Examination [MMSE], Frontal Assessment Battery [FAB])。

#### (3) 脳機能データの解析

構造画像の解析は Voxel-based morphometry、機能画像の解析は dynamic causal modeling (DCM) with Parametric Empirical Bayes (PEB) (Friston, Litvak et al. 2016) を用いた。当初は、歩行およびすくみ足に関連する 20 種の脳領域を含むフルモデルを作成し、すくみ足を有する PD 患者群に特化した脳領域どうしのつながり合いの方向性を解析した。しかし、estimation ならびに群間解析に 1 か月以上要することから、共変数を変えてモデルを比較する見通しが立たなかった。さらに 20 領域のフルモデルから特定された effective connectivity のパターンは複雑で、新規治療法の開発には脳モデルの簡略化が求められたため、PD 群のすくみ足に特化した 4 種の脳領域 (左右 dorsolateral prefrontal cortex [DLPFC] と左右 mesencephalic locomotor region [MLR]) を seed to voxel 解析によって絞り込んだ上 (図 1) で再度 DCM を実施した。脳の左右差を考慮するため、線条体における集積低下側をドパミントランスポーター検査結果にて判定した。

### 4. 研究成果

#### (1) 方法論の研究

Modified Parkinson Activity Scale (M-PAS) ならびに Lindop Parkinson's Assessment Scale (LPA) が国際的に広く用いられ、clinimetric properties が十分に検査されていること、ウェアラブルセンサーを用いる定量化がレビューによって明らかになった。すくみ足の評価は New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) が国際的に広く用いられ、clinimetric properties も十分に検査されていた。

M-PAS ならびに NFOG-Q を日本語に翻訳し、それぞれ妥当性ならびに信頼性検証を行った。日本語版 M-PAS の妥当性・信頼性は英雑誌 Progress in Rehabilitation Medicine、日本語版 NFOG-Q の妥当性・信頼性は英雑誌 Neurological Science、レビューは英雑誌 Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science、および Physiotherapy に掲載された。付加的な成果として、起居動作におけるサブタイプ分類とリハビリテーション法は英雑誌 NeuroRehabilitation に掲載された。日本語版 M-PAS および NFOG-Q の評価用紙はホームページ (<http://parkinson-osaka.net/>) にてダウンロード可能とした。

## (2) 評価

**Study I:** 全対象者のうち 24 名が MRI 撮像中に過剰な頭部の動きが検出され、解析から除外となった。年齢および性別をマッチさせるために MatchIt method を用いた。最終的に 82 名 (すくみ足あり 41 名 / なし 41 名) の PD 患者のデータがメイン解析に取り込まれた。罹病年数、L-ドパ換算用量相当量、MDS-UPDRS3、Hoehn & Yahr の重症度分類は群間差 ( $p < 0.01$ ) が認められたため、DCM 解析の際の共変量とした。認知機能に有意な群間差はみられなかった。

**Study II:** PD 患者 22 名および健常高齢者 14 名を対象にしたすくみ足の定量化について、FOG ratio (PD 群 = 4.52 vs. 健常高齢者群 = 0.68,  $p < 0.03$ )、ROC 解析により、すくみ足あり / なし PD 患者群を区別する最適なカットオフ値は 3.74 で、感度は 63.6%、特異度は 90.9%、ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve) は 0.81 であった。すくみ足あり PD 患者群において、すくみ出現時間の平均 14.36 秒、すくみ足回数の平均 13.09 回となった。すくみ足あり PD 患者群の大半は shuffling type であった。

## (3) 脳データ解析の結果

### Study I:

#### 脳の構造

全脳および左右 DLPFC、左右 MLR の grey matter volume において、有意な群間差は認められなかった。

#### すくみ足を有する PD 群に特有となる effective connectivity および自己結合

Estimation の精度は平均 88.0% (範囲 70.2 ~ 96.3%) と良好であった。最終的に左 DLPFC から左右 MLR に対するトップダウンの異常な effective connectivity (興奮性の影響) さらに左 DLPFC の自己抑制が明らかになった。いずれも、すくみ足指標 (FOG-Q および MDS-UPDRS item3.11) と負相関が認められたが、MDS-UPDRS3 total、認知機能 (MMSE, FAB)、gray matter volumes との相関は認められなかったことから、すくみ足を有する PD 患者群における左 DLPFC から左右 MLR に対する代償的影響と考えられた。さらに、線条体における集積低下側、各脳領域および全脳の gray matter volume との関連は認められなかった。以上の結果を踏まえ、新規治療法としては、左 DLPFC をターゲットとした脳刺激法 (例. 経頭蓋直流電気刺激法) が提案された。本研究の成果は、すくみ足の脳内メカニズム解明に寄与するだけでなく、治療ターゲットとなる脳領域を明らかにしたことから意義深い。なお、20 種の脳領域を含むフルモデルから得られた脳モデルは第 14 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会で発表された。4 種の脳領域を含むフルモデルから得られた脳モデルの成果は英論文としてジャーナル誌に投稿中である。

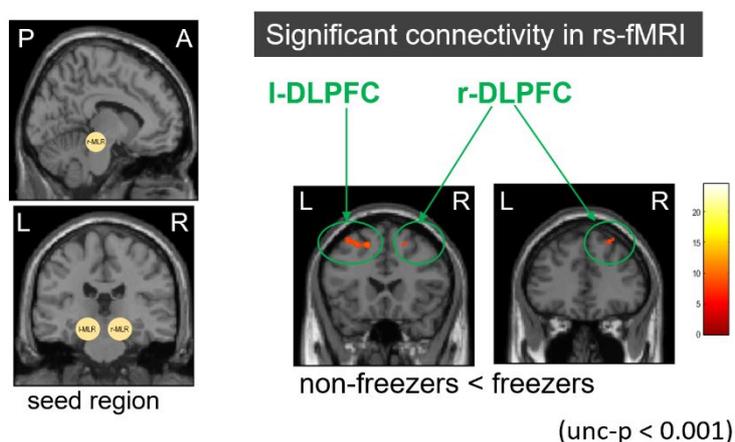


図 1. seed to voxel 解析の結果

**Study II:** すくみ足の誘発課題を用いて、客観的にすくみ足を定量化する方法を試験し、すくみ足あり / なし PD 患者群を区別する最適なカットオフ値を明らかにした。今後、脳機能との関連性を検討するために調査が必要と考えられた。

## 参考文献

Friston, K. J., V. Litvak, A. Oswal, A. Razi, K. E. Stephan, B. C. M. van Wijk, G. Ziegler and P. Zeidman (2016). "Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies." NeuroImage **128**: 413-431.

Mancini, M., K. Smulders, R. G. Cohen, F. B. Horak, N. Giladi and J. G. Nutt (2017). "The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease." Neuroscience **343**: 222-228.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Seira Taniguchi, Ariko Yamamoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Measurement instruments to assess basic functional mobility in Parkinson's Disease: A systematic review of clinimetric properties and feasibility for use in clinical practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science	6. 最初と最後の頁 16-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11336/jjcrs.14.16	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 Taniguchi Seira, Nakata Yoko, Inoue Michiko, Marumoto Kohei	4. 巻 6
2. 論文標題 Validation and Reliability of the Japanese Version of the Modified Parkinson Activity Scale (M-PAS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 n/a~n/a
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20210051	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 Seira Taniguchi, Nicholas D'cruz, Miho Nakagoshi, Toshinori Osaki, Alice Nieuwboer	4. 巻 -
2. 論文標題 Determinants of impaired bed mobility in Parkinson's disease: Impact of hip muscle strength and motor symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroRehabilitation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/NRE-210301	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 該当する
1. 著者名 Taniguchi Seira, Yamamoto Ariko, D'cruz Nicholas	4. 巻 -
2. 論文標題 Assessing impaired bed mobility in patients with Parkinson's disease: a scoping review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physio.2023.10.005	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 該当する

1. 著者名 Taniguchi Seira, Marumoto Kohei, Kajiyama Yuta, Revankar Gajanan, Inoue Michiko, Yamamoto Hiroshi, Kayano Rika, Mizuta Eiji, Takahashi Ryuichi, Shirahata Emi, Saeki Chizu, Ozono Tatsuhiko, Kimura Yasuyoshi, Ikenaka Kensuke, Mochizuki Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 The validation of a Japanese version of the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-024-07405-y	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 谷口星来, 梶山裕太, 池中建介, 岡崎周平, 望月秀樹
2. 発表標題 パーキンソン病のすくみ足に対する因果的脳結合の特定: 安静時 fMRI を用いた検証
3. 学会等名 第14回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷口星来
2. 発表標題 すくみ足を理解しよう~病態理解から実践アプローチ~
3. 学会等名 第1回パーキンソン病 多職種勉強会 ~リハビリテーション~
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------