

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15727

研究課題名（和文）集束超音波療法と脳機能画像解析を通じた振戦性疾患の病態メカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation of Pathophysiological Mechanisms of Tremor Disorders through Focused Ultrasound Sonication and Brain Functional Imaging Analysis

研究代表者

坪井 崇（Tsuboi, Takashi）

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：50772266

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）：本態性振戦、本態性振戦プラス、ジストニア性振戦、パーキンソン病を対象に、9軸モーションセンサを用いて安静時、姿勢時、および運動時振戦を評価した。周波数、タスク毎の振戦の強さのパターン、振戦の規則性について、各疾患に特有のパターンが明らかになった。9軸モーションセンサは振戦性疾患の診断精度向上に有用であることが示唆された。本態性振戦患者と健常対照者を対象にした集束超音波治療前後の安静時機能的MRIの検討によって、小脳と視床の異常コネクターハブが特定された。本態性振戦の病態には運動ネットワークに加え、視覚フィードバックや認知機能の異常も関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦しばしば臨床的な鑑別が難しく、客観的な診断方法が求められている。9軸モーションセンサによる振戦解析はこの目的において有用と考えられた。パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦における振戦の病態には小脳-視床-大脳皮質ネットワークや大脳基底核-視床-大脳皮質ネットワークの異常が指摘されているが、病態解明は不十分であった。今回の結果から、本態性振戦における運動ネットワークだけに留まらないより高次のレベルでのネットワーク異常の存在が示唆された。ジストニア性振戦、パーキンソン病も含めた疾患横断的な検討への足がかりとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Resting, postural, and kinetic tremor were evaluated using a 9-axis motion sensor in essential tremor, essential tremor plus, dystonic tremor, and Parkinson's disease. Patterns specific to each disease were revealed in terms of frequency, intensity pattern of tremor per task, and regularity of tremor, suggesting that the 9-axis motion sensor is useful for improving the diagnostic accuracy of tremor disorders. Resting-state functional MRI studies of patients with essential tremor and healthy controls before and after focused ultrasound treatment identified abnormal connector hubs in the cerebellum and thalamus. The results suggest that in addition to motor networks, abnormalities in visual feedback and cognitive function are involved in the pathogenesis of essential tremor.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 本態性振戦 ジストニア性振戦 集束超音波治療

## 1 . 研究開始当初の背景

これまでの電気生理学的研究 , 脳機能画像研究 , 動物研究などから , パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦における振戦の病態には小脳 - 視床 - 大脳皮質ネットワークや大脳基底核 - 視床 - 大脳皮質ネットワークの異常が指摘されているが , 病態解明は不十分である (van der Stouwe et al. Curr Opin Neurol 2020) . 薬物治療に抵抗性の振戦に対して , 1990 年代頃から脳深部のターゲットに電極を留置して刺激を行う脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) が用いられるようになり , 卓越した抗振戦効果が報告されている . 超音波を用いて脳深部のターゲットを選択的に破壊する集束超音波治療 (focused ultrasound sonication: FUS) は 2016 年に本態性振戦に対する有効性が多施設共同研究において示されたことを皮切りに , 研究および臨床での利用が加速している . DBS がその歴史の長さから長期成績も含めた多くのデータが存在するのに対し , FUS ではパーキンソン病・本態性振戦の比較的短期のデータが存在するのみで , ジストニア性振戦を対象とした臨床研究は報告がない .

パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦はしばしば臨床的に鑑別が難しく , 客観的な診断方法が求められている . 加速度計や表面筋電図検査がこれらの疾患の鑑別に有用な可能性が報告されているが , 解析プロトコルは未確定である (di Biase et al. Brain 2017 など) . さらに , 脳の機能的・解剖学的結合を解析する画像研究は , STN DBS を施行したパーキンソン病患者を対象として近年盛んに行われており , 本態性振戦に対する視床 DBS の画像研究もこれを追っている . FUS は金属を体内に留置しないことから , 術前後に高解像度での MRI 撮像を行うことができる利点がある .

## 2 . 研究の目的

本研究は , パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦の患者を対象に , FUS の術前後の振戦および QOL の評価 , 加速度計および表面筋電図による動作・電気生理学的解析 , MRI による脳機能的・解剖学的解析を行う縦断的観察研究である . パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦では病態の共通点および相違点が指摘されており , 病態解明には画像解析によるこれらの疾患の直接比較が有効と考えられる . また , これらの疾患を動作・電気生理学的解析によって客観的に診断できる手法が求められている . さらに , 臨床治療において , patient reported outcome が重要視されるようになっており , その中でも QOL 改善効果は重要である . しかしながら , FUS の臨床研究データ , 特に QOL に対する効果を検証した報告は乏しい .

以上を踏まえ , 本研究で明らかにすることを旨とする主要項目は (1) 相互比較を通じたパーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦における振戦に関連する脳ネットワークの共通点・相違点の抽出 , (2) これらの疾患間の加速度計および表面筋電図検査の特徴と診断マーカーの開発 , (3) FUS の QOL 改善効果の解析 , の 3 つである .

## 3 . 研究の方法

名古屋大学および関連施設において FUS の施行を希望するパーキンソン病 , 本態性振戦 , ジストニア性振戦患者のうち , 研究参加の意思が書面で確認できた者を対象とする . 振戦重症度評価 (Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale, TRS) および QOL 評価 (Quality of life in essential tremor questionnaire, QUEST; EuroQol) を用いる . 当院の標準プロトコルに準じ , 3.0-T MRI 装置 (Siemens Verio, Erlangen, Germany) を用いて構造画像 (3D T1-weighted image) ・脳機能画像 (安静時機能的 MRI) ・拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging: DTI) の撮像を行う . 加速度計および表面筋電図 (小型 9 軸ワイヤレスモーションセンサ・ワイヤレス EMG ロガー-III, Logical product 社, 福岡市, 日本) を用いて , 安静時 , 姿勢時 , 運動時の振戦の記録を行う . 研究代表者と研究協力者 (情報学部) が連携し , 波形解析のためのアプリケーション開発ならびに鑑別診断に有用なバイオマーカー探索を行う . FUS は Exablate (InSightec, Haifa, Israel) を用いる . 術後評価は 12 ヶ月の時点で , 術前と同等の評価 (振戦重症度 , QOL , 加速度計 , 表面筋電図 , MRI) を行う .

## 4 . 研究成果

### (1) 9 軸モーションセンサに基づく振戦の動作解析

Movement Disorders Society の 2018 年振戦診断基準に基づいて診断された本態性振戦 21 例 , 本態性振戦プラス 17 例 , ジストニア性振戦 22 例 , パーキンソン病 31 例を対象に , 9 軸モー

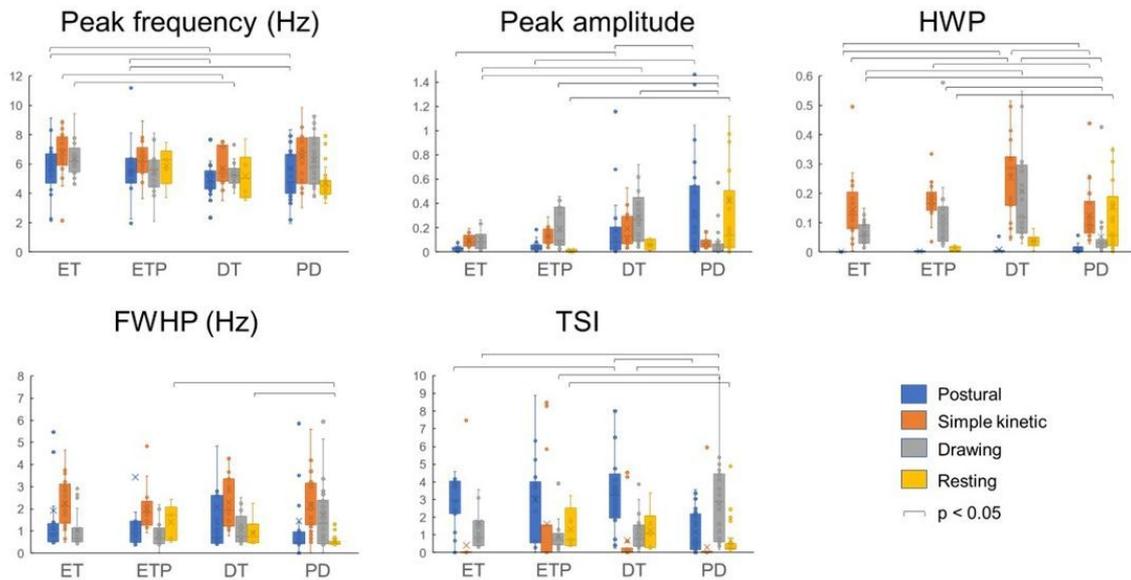


図1. 加速度計の解析結果. ET = 本態性振戦, ETP = 本態性振戦プラス, DT = ジストニア性振戦, PD = パーキンソン病

ションセンサを用いて安静時 (resting 課題), 姿勢時 (postural 課題) および運動時振戦 (simple kinetic および drawing 課題) を記録した. なお, 本態性振戦プラスとは, 本態性振戦に安静時振戦や軽微なジストニア姿勢などの追加の神経所見を呈するものと定義されている. 本態性振戦とジストニア性振戦の中間のフェノタイプである可能性も指摘されていることから, より詳細な解析のために本態性振戦プラスも解析群に加えた.

Peak frequency (PF: スペクトルの最大ピークを示す周波数), Peak amplitude (PA: スペクトルの最大ピークにおける振幅の大きさ), Frequency width half magnitude (FWHM: スペクトルのピークが半分の高さになる幅であり, 周波数の均一性の程度を示す), Tremor stability index (TSI: 周波数の均一性の程度を示す別の方法), Half-width power (HWP: FWHM の範囲のパワーの積分値であり, 振戦の強さを示す) を算出した. 算出されたパラメータの群間比較は SPSS 25 で行った. 3 群間の比較は Kruskal-Wallis test と post-hoc Dunn test で, 2 群間の比較は Mann-Whitney test を用い,  $p < 0.05$  を有意水準とした.

振戦の周波数は, 姿勢時振戦, 運動時振戦のいずれも本態性振戦群 > 本態性振戦プラス群 > ジストニア性振戦群の傾向がみられ, いくつかの比較で統計的な有意差を認めた (図 1). さらに, パーキンソン病群の姿勢時振戦の周波数は本態性振戦群よりも有意に低値であった. 振戦の強さを示す PA および HWP は本態性振戦群 < 本態性振戦プラス群 < ジストニア性振戦群のパターンを示した. さらに本態性振戦, 本態性振戦プラス, ジストニア性振戦では姿勢時および運動時の振戦が安静時振戦よりも強いのに対して, パーキンソン病ではこの逆のパターンを呈した. 振戦周期の規則性を表す TSI において, 本態性振戦プラスやジストニア性振戦はパーキンソン病と比較して不規則性が高い結果であった. この結果から, パーキンソン病・本態性振戦・ジストニア性振戦のタスク毎の振戦の周波数や強度, 規則性には特有のパターンがあることが明らかにされた. 多数例でのさらなる検討を要するが, 9 軸モーションセンサは振戦性疾患の診断精度向上に有用性が期待される.

## (2) MRI を用いた本態性振戦の病態解析

本態性振戦患者 27 名と, 年齢・性別をマッチさせた健常対照者 27 名を対象に, 複数の脳ネットワークにわたる全脳機能的結合を調べ, 安静時機能的 MRI から推定した functional connectivity overlap ratio と呼ばれるネットワーク指標を用いて, 疾患によって影響を受けたハブ領域の同定を試みた. また, 全患者の認知機能スコアおよび振戦スコアと異常を有するハブ領域の関係を評価し, FUS 術後に術後フォローアップ評価を受けた患者 15 人の運動機能改善スコアとハブ領域の関係を評価した.

小脳と視床に疾患によって異常を呈しているコネクタールハブを同定した. 特に, 小脳の歯状核と背内側視床は本態性振戦患者において感覚運動ネットワークとのより広範な結合を示した. さらに, 視床枕と視覚ネットワークとの結合も本態性振戦群で有意に広範であった. これらのコネクタールハブ領域と認知ネットワークとの結合は, 認知機能, 振戦, 運動機能の改善スコアと負の相関を示した (FDR  $q < 0.05$ ). これらの結果より, 本態性振戦患者において, 小脳と視床内のコネクタールハブ領域は, 感覚運動ネットワークや視覚ネットワークとの広範な機能的結合を示すこと, 振戦と認知機能障害との関連が明らかとなった. つまり, 古典的に考えられていた運動

ネットワークに留まらない，視覚フィードバックや認知機能などのより高次なレベルでの異常も病態に関わっていることを示唆する．

現在，我々はジストニア性振戦群，パーキンソン病群のデータ収集を進めており，今後は疾患横断的な検討へと進めていく予定である．

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Bagarinao E, Maesawa S, Kato S, Mutoh M, Ito Y, Ishizaki T, Tanei T, Tsuboi T, Suzuki M, Watanabe H, Hoshiyama M, Isoda H, Katsuno M, Sobue G, Saito R.	4. 巻 121
2. 論文標題 Cerebellar and thalamic connector hubs facilitate the involvement of visual and cognitive networks in essential tremor.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Parkinsonism Relat Disord	6. 最初と最後の頁 106034
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2024.106034.	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 坪井崇, 澤田桂都, 星野聖奈, 樋口萌花, 武藤学, 鳥居淳, 中坪大輔, 前澤聡, 鈴木将史, 佐藤茉紀, 平賀経太, 佐竹勇紀, 横井克典, 服部誠, 齋藤竜太, 勝野雅央
2. 発表標題 9軸モーションセンサによる本態性振戦およびジストニア性振戦の特徴抽出
3. 学会等名 第16回パーキンソン病運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪井崇, 鈴木将史, 佐藤茉紀, 平賀経太, 佐竹勇紀, 服部誠, 原一洋, 鳥居潤, 中坪大輔, 前澤聡, 齋藤竜太, 勝野雅央
2. 発表標題 機能的脳神経外科治療が検討された振戦性疾患の診断と治療方針
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪井崇, 澤田桂都, 星野聖奈, 樋口萌花, 武藤学, 伊藤芳記, 石崎友崇, 種井隆文, 中坪大輔, 前澤聡, 鈴木将史, 佐藤茉紀, 玉腰大悟, 平賀経太, 佐竹勇紀, 齋藤竜太, 勝野雅央
2. 発表標題 9軸モーションセンサを用いた本態性振戦およびジストニア性振戦の特徴抽出
3. 学会等名 第25回ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Tsuboi, Keito Sawada, Sena Hoshino, Moeka Higuchi, Manabu Mutoh, Jun Torii, Daisuke Nakatsubo, Satoshi Maesawa, Masashi Suzuki, Maki Sato, Keita Hiraga, Yuki Satake, Katsunori Yokoi, Makoto Hattori, Ryuta Saito, Masahisa Katsuno
2. 発表標題 Characterizing essential tremor and dystonic tremor using 3D accelerometry analysis
3. 学会等名 Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, Kolkata (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究協力者	前澤 聡  (Maesawa Satoshi)		
研究協力者	鳥居 潤  (Torii Jun)		
研究協力者	鈴木 将史  (Suzuki Masashi)		
研究協力者	中坪 大輔  (Nakatsubo Daisuke)		
研究協力者	バガリナオ エピファニオ  (Bagarinao Epifanio)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	澤田 桂都  (Sawada keito)		
研究協力者	星野 聖奈  (Hoshino Seina)		
研究協力者	樋口 萌花  (Higuchi Moeka)		

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