

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591274

研究課題名(和文) 大脳基底核及び小脳の障害によって生じる神経ネットワークの機能異常の解明

研究課題名(英文) Neuronal network connectivity breakdown in basal ganglia and cerebellar disorders

研究代表者

澤本 伸克 (Sawamoto, Nobukatsu)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：90397547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核及び小脳が障害される変性疾患では、神経細胞変性から臨床症状に至る病態メカニズムの中で'ネットワークの機能異常'を明らかにすることが重要である。これらの皮質下神経核は直接の運動出力を持たないため、ネットワークの機能異常が最終的に運動皮質からの出力異常として臨床症状につながるからである。本研究では、トラクトグラフィーと安静時の機能的磁気共鳴画像法を用いて、皮質下神経核間の解剖学的・機能的結合を計測することで、ネットワークを評価した。その結果、パーキンソン病患者では、健常者で認められる線条体-視床前部の機能的結合が認められず、この機能的結合の障害が臨床症状の発現に関わる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In basal ganglia and cerebellar disorders, it is critical to investigate 'network dysfunction' in order to understand pathophysiological mechanisms from neuronal cell degeneration to clinical symptoms. Since the subcortical nuclei have no direct motor output, the network dysfunction should result in disordered outputs from the motor cortex reflecting the clinical symptoms. We employed tractography and resting state functional magnetic imaging techniques to investigate intrinsic neuronal network connectivity among the subcortical nuclei. We found that dopamine depletion in Parkinson disease lead to network connectivity breakdown between the striatum and anterior thalamus. The present findings suggest that functional connectivity breakdown among those subcortical structures are related to clinical symptoms in Parkinson disease.

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：神経機能画像学

キーワード：パーキンソン病 脊髄小脳変性症 神経機能画像 解剖学的結合 トラクトグラフィー 機能的結合
安静時機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核や小脳が障害される神経変性疾患では、[神経細胞変性による脳領域の障害→ネットワークの機能異常→臨床症状]に至る病態生理のうち、[ネットワークの機能異常]を理解することが不可欠である。大脳基底核や小脳は直接の運動出力を持たないため、これらの障害がネットワークの機能異常につながり、最終的に運動皮質からの出力異常として臨床症状につながるからである。

2. 研究の目的

本研究では、皮質下神経核が障害される神経変性疾患を対象として、障害された脳領域が構成する[ネットワークの機能異常]を評価する。具体的には、神経変性疾患患者において、細胞変性によって障害された脳領域が構成するネットワークについて、磁気共鳴画像法(MRI)を用いたトラクトグラフィと、安静時の機能的MRI(Resting state fMRI)を用いて調べる。健常者と患者の比較検討によって、正常ネットワークの破綻及び異常ネットワークの形成を調べ、新たな病態生理モデル及び診断法を提案したい。

3. 研究の方法

健常被験者17名とパーキンソン病患者17名を対象として、ドパミン神経終末を画像化する¹¹C-CFT ポジトロン断層法(PET)を施行した。両群間で¹¹C-CFT PET 取り込みを比較することで、パーキンソン病患者の線条体ドパミン神経障害部位を同定した。同じ被験者群を対象にMRI 拡散強調画像を撮像してトラクトグラフィを行い、パーキンソン病患者の線条体ドパミン神経障害部位が構成する解剖学的なネットワークを同定した。また、健常被験者の線条体相当部位が構成する解剖学的なネットワークも同定して、両群間で比較検討した。さらに、Resting state fMRI の撮像も行い、線条体ドパミン神経障害部位が構成する機能的な結合についても、両群間で比較検討した。

4. 研究成果

パーキンソン病においては、[ドパミン神経細胞変性による線条体の障害 皮質基底核ループの機能異常 寡動]という皮質基底核ループの機能異常仮説が提案されてきた。しかし、この仮説には批判もある。パーキンソン病では内側運動前野の活動が低下し、皮質基底核ループの機能障害を反映するものと考えられるが、一方で外側運動前野は活動が亢進するため、両者を皮質基底核ループの機能障害だけで説明することは難しい。我々は、健常者を対象として、MRIを用いたトラクトグラフィを行い、解剖学的な結合を評価し、

線条体が内側運動前野及び外側運動前野と皮質基底核ループを構成することを報告した(Oguri T, Sawamoto N 他6名, NeuroImage. 2013;78:353-62)。一方、基底核及び小脳との解剖学的結合の強さを比較すると、内側運動前野に比べて外側運動前野の方が小脳との結合が強かった(Oguri T, Sawamoto N 他. 論文準備中)。この結果は、内側運動前野の活動低下が皮質基底核ループの機能障害を反映し、外側運動前野の活動亢進が小脳の代償機能を反映する可能性を示唆するものと考えられた。また、線条体が構成する機能的結合をResting state fMRIで調べると、健常者で認められる線条体-視床前部の機能的結合がパーキンソン病患者では認められず、これらの機能的結合の障害が病態に関わる可能性を指摘した(Inano R, Sawamoto N 他. 論文準備中)。

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17件)

Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. Hum Brain Mapp. 2014. 印刷中. 査読有.

Koelkebeck K, Hirao K, Miyata J, Kawada R, Saze T, Dannlowski U, Ubukata S, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. Soc Neurosci. 2013;8(6):631-9. 査読有.

Yamao Y, Kunieda T, Kikuchi T, Matsushashi M, Sawamoto N, Matsumoto R, Okada T, Miyamoto S, Ikeda A. [Neuroimaging in epilepsy]. Brain Nerve. 2013 May;65(5):573-81. Review. Japanese. 査読無.

Oguri T, Sawamoto N, Tabu H, Urayama S, Matsushashi M, Matsukawa N, Ojika K, Fukuyama H. Overlapping connections within the motor cortico-basal ganglia circuit: fMRI-tractography analysis. Neuroimage. 2013 Sep;78:353-62. 査読有.

Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Sawamoto N, Aso T, Hanakawa T, Kinoshita M, Matsumoto R, Mikuni N, Amano S, Fukuyama H, Takahashi R. Internal structural changes in the hippocampus observed on 3-tesla MRI in patients with mesial temporal lobe epilepsy. Intern Med. 2013;52(8):877-85. 査読有.

Sawamoto A, Miyata J, Kubota M, Hirao K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Hazama M, Sugihara G, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Global association

between cortical thinning and white matter integrity reduction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014 Mar;40(2):420-7. 査読有.

Ubukata S, Miyata J, Yoshizumi M, Uwatoko T, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2013 Apr;47(4):548-54. 査読有.

Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Alexithymia and reduced white matter integrity in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study on impaired emotional self-awareness. *Schizophr Res.* 2012 Nov;141(2-3):137-43. 査読有.

Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, Sugihara G, Yoshida H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Thalamocortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):12-21. 査読有.

Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, Iida T, Sawamoto N, Araki J, Kikuchi K, Murai N, Okitsu T, Kisu I, Koshima I. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. *PLoS One.* 2012;7(7):e41126. 査読有.

Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N, Kusakabe T, Aizawa-Abe M, Kataoka S, Sakai T, Iogawa H, Ebihara C, Fujikura J, Hosoda K, Fukuyama H, Nakao K. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3663-71. 査読有.

Matsuyoshi D, Ikeda T, Sawamoto N, Kakigi R, Fukuyama H, Osaka N. Differential roles for parietal and occipital cortices in visual working memory. *PLoS One.* 2012;7(6):e38623. 査読有.

Inoue M, Kojima Y, Mima T, Sawamoto N, Matsuhashi M, Fumuro T, Kinboshi M, Koganemaru S, Kanda M, Shibasaki H. Pathophysiology of unilateral asterixis due to thalamic lesion. *Clin Neurophysiol.* 2012 Sep;123(9):1858-64. 査読有.

Otsuka Y, Yamauchi H, Sawamoto N, Iseki K, Tomimoto H, Fukuyama H. Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Apr;33(4):726-32. 査読有.

Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Fukuyama H, Sawamoto N,

Takahashi H, Murai T. Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012 Jul;33(7):1741-9. 査読有.

Koelkebeck K, Hirao K, Kawada R, Miyata J, Saze T, Ubukata S, Itakura S, Kanakogi Y, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Transcultural differences in brain activation patterns during theory of mind (ToM) task performance in Japanese and Caucasian participants. *Soc Neurosci.* 2011;6(5-6):615-26. 査読有.

Sasamoto A, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Social impairment in schizophrenia revealed by Autism-Spectrum Quotient correlated with gray matter reduction. *Soc Neurosci.* 2011;6(5-6):548-58. 査読有.

[学会発表](計17件)

Inano R, Sawamoto N, Kunieda T, Kikuchi T, Tabu H, Okada T, Togashi K, Takahashi R, Fukuyama H, Miyamoto S. Striatal dopamine depletion lead to altered functional connectivity with the thalamus in Parkinson disease: a PET and fMRI study. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN. Berlin, Germany. 2014/3/19-23.

Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Shibata S, Inano R, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative language network monitoring by means of cortico-cortical evoked potentials. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN. Berlin, Germany. 2014/3/19-23.

Saito Na, Takahata K, Yamakado H, Sawamoto N, DOTE S, Park P, Takahashi H, Murai T. Altered awareness of action in Parkinson's disease. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN. Berlin, Germany. 2014/3/19-23.

Yamao Y, Sawamoto N, Kunieda T, Shibata S, Kikuchi T, Matsumoto R, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Motor function after surgery: correlation between outcome and motor network connectivity. 18th annual meeting of the organization on Human Brain Mapping. Beijing, China. 2012/6/10-14.

Ishi T, Sawamoto N, Tabu H, Okada T, Togashi K, Fukuyama H. A striatal network and dopaminergic regulation affect how we get along with others. 18th annual meeting of the organization on Human Brain Mapping. Beijing, China. 2012/6/10-14.

Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Takahashi R, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S.

Intraoperative monitoring of perisylvian language network by means of cortico-cortical evoked potentials. Neuroscience 2012. New Orleans, USA. 2012/10/13-17.

Ishi T, Sawamoto N, Tabu H, Fukuyama H. Striatal circuits may underlie novelty-seeking behavior. Neuroscience 2012. New Orleans, USA. 2012/10/13-17.

Sawamoto N, Oguri T, Tabu H, Fukuyama H. Functional and anatomical architecture linking the basal ganglia and cortex: an MRI study. 17th annual meeting of the organization on Human Brain Mapping. Quebec City, Canada. 2011/6/29.

Shimotake A, Matsumoto R, Kanazu M, Yamamoto H, Yamao Y, Matsushashi M, Sawamoto N, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, et al. Comprehensive retinotopic mapping by fMRI and direct cortical stimulation in occipital lobe epilepsy. 17th annual meeting of the organization on Human Brain Mapping. Quebec City, Canada. 2011/6/29.

澤本 伸克、石井 徹、梶 勇人、小栗 卓也、岡田 知久、富樫 かおり、高橋 良輔、福山 秀直. パーキンソン病患者の特徴的な性格傾向の神経基盤. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京. 2013/5/29-6/1

澤本伸克 小栗卓也 梶勇人 福山秀直. 基底核と大脳皮質をつなぐ機能的・解剖学的ネットワークの MRI を用いた検討. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/17.

梶 勇人 澤本 伸克 小栗 卓也 高橋 良輔 福山 秀直. パーキンソン病における随意運動時の補足運動野活動低下についての検討. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/15.

下竹 昭寛 松本 理器 金津 将庸 山本 洋紀 松橋 眞生 澤本 伸克 山尾 幸広 三國 信啓 宮本 享 福山 秀直 高橋 良輔 池田 昭夫. 後頭葉てんかんにおける機能的 MRI および皮質電気刺激を用いた統合的レチノトピーマッピング. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/16.

宮田 淳 笹本 彰彦 ケルケベック カーチャ 平尾 和之 上田 敬太 川田 良作 藤本 心祐 田中 祐輔 久保田 学 澤本 伸克 福山 秀直 高橋 英彦 村井 俊哉. Tract-based spatial statistics を用いた統合失調症白質の非対称性異常の検討. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/16.

久保田 学 宮田 淳 笹本 彰彦 吉田 英史 川田 良作 藤本 心祐 田中 祐輔 澤本 伸克 福山 秀直 高橋 英彦 村井 俊哉. 統合失調症における眼窩前頭領域の視床皮質経路結合性低下および皮質の菲薄化について. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/17.

後藤 和宏 金津 将庸 山本 洋紀 澤本 伸克 福山 秀直 船橋 新太郎. 記憶の

検索中のトップ・ダウン信号に関わる前頭前野の活動. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/15.

山本 哲也 山本 洋紀 三浦 健一郎 澤本 伸克 福山 秀直 河野 憲二. ヒトの視覚野内と視覚野間における最適空間周波数の違い: fMRI 研究. 第 34 回日本神経科学大会. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011/9/17.

〔図書〕(計 件)
該当なし

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)
該当なし

取得状況(計 件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~neurology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
澤本 伸克 (Sawamoto Nobukatsu)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 90397547

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
該当なし