

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461309

研究課題名(和文) 運動異常症における内因性機能ネットワーク依存性の神経障害仮説についての検討

研究課題名(英文) Spreading of neuropathology and intrinsic functional neuronal network in movement disorders

研究代表者

澤本 伸克 (Sawamoto, Nobukatsu)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90397547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではパーキンソン病患者を対象として、ドパミン神経終末及び細胞体の障害と内因性機能ネットワークの異常、そしてそれらと臨床症候との関連を調べた。発症5年以内の早期患者では、線条体ドパミン神経終末の障害領域内に神経活動の同期が増強している部位が存在し、その増強の程度が運動緩慢の重症度と相関していた。一方、進行期患者では、線条体ドパミン神経終末ではなく、中脳黒質ドパミン神経細胞体の障害の程度が運動緩慢の重症度と相関していた。これらの結果は、線条体ドパミン神経終末の変性が早期の運動症候に反映される一方で、中脳黒質ドパミン神経細胞体の障害が進行期の運動症候に反映される可能性を示唆していた。

研究成果の概要(英文)：We investigated a link among damage to dopamine nerve terminals and cell bodies, abnormal intrinsic functional neuronal network and clinical symptoms in Parkinson disease. Early stage patients with less than 5 years of disease duration showed strong local correlation of neuronal activity within dopamine terminal lesioned area in the striatum, and degree of this local correlation was related to severity of bradykinesia. In contrast, in advanced stage patients with more than 5 years of disease duration, degree of dopamine cell body loss in the substantia nigra, but not of dopamine nerve terminal change in the striatum, correlated severity of bradykinesia. The present findings suggest that motor symptoms in Parkinson disease are associated with dopamine nerve terminal lesion in the striatum in the early stage while they are connected to dopamine cell body pathology in the substantia nigra in the advanced stage.

研究分野：神経機能画像学

キーワード：パーキンソン病 神経機能画像 ネットワーク ドパミン神経 線条体 中脳黒質

## 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患では、疾患ごとに特定の神経細胞が障害されやすいが、その障害がどのようにして空間的に広がり、臨床症候に至るのかは明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、パーキンソン病患者を対象として、ドパミン神経終末及び神経細胞体の障害と内因性機能ネットワークの異常がどのようにして空間的に広がるのか、そしてどのようにして臨床症候に至るのかを解明することを目指した。

## 3. 研究の方法

発症5年以内の早期パーキンソン病患者20名と5年以上の進行期パーキンソン病患者20名、健常高齢者20名を対象に、3テスラ磁気共鳴画像法(MRI: Magnetic resonance imaging)を用いて、機能ネットワークを評価する機能的MRI、ドパミン神経を初めとするメラニン含有細胞の細胞体を評価するニューロメラニンMRIを撮像した。また、上記被験者の一部ではポジトロン断層法(PET: Positron emission tomography)を用いて、ドパミン神経終末機能を調べる<sup>11</sup>C-CFT PETも行った。臨床症候はパーキンソン病統一スケールを利用した。機能的MRIを用いて機能ネットワークの異常、ニューロメラニンMRIを使ってドパミン神経細胞体の障害、<sup>11</sup>C-CFT PETの線条体取り込みによってドパミン神経終末の変性を評価するとともに、臨床症候との関連を検討した。

## 4. 研究成果

発症5年以内の早期パーキンソン病患者では、<sup>11</sup>C-CFT PETの線条体取り込み低下と共に、運動緩慢が重症化する傾向が認められた。また、線条体取り込み低下が顕著な線条体尾側では、局所の内因性機能ネットワークの結合増強と運動緩慢の重症化が関連していた。これらの結果から、線条体のドパミン神経終末の変性によって、線条体局所で異常な内因性機能ネットワークが形成され、運動緩慢につながる可能性が示唆された。

一方、発症5年以上の進行期患者では、<sup>11</sup>C-CFT PETの線条体取り込みではなく、ニューロメラニンMRIの中脳黒質信号低下と運動緩慢の重症度が関連していた。

以上の結果から、線条体のドパミン神経終末の変性が早期の運動症候に関わる一方で、中脳黒質のドパミン神経細胞体の障害が進行期の運動症候に関わる可能性が示唆された。本研究の結果は、ドパミン神経変性が神経終末から始まり、細胞体へと進む可能性を示唆するものと考えられた。

## 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18件)

Kinoshita H, Maki T, Hata M, Nakayama Y, Yamashita H, Sawamoto N, Ikeda A, Takahashi R. Convergence paralysis caused by a localized cerebral infarction affecting the white matter underlying the right frontal eye field. *J Neurol Sci.* 2017 Apr 15;375:94-96. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.054. 査読有.

Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Hum Brain Mapp.* 2017 Apr;38(4):1977-1991. doi: 10.1002/hbm.23498. 査読有.

Uneno Y, Yokoyama A, Nishikawa Y, Funakoshi T, Ozaki Y, Aoyama I, Baba K, Yamaguchi D, Morita S, Mori Y, Kanai M, Kinoshita H, Inoue T, Sawamoto N, Matsumoto R, Matsumoto S, Muto M. Paraneoplastic Limbic Encephalitis in a Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-positive Gastric Cancer Patient Treated with Trastuzumab-combined Chemotherapy: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2016;55(18):2605-9. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6917. 査読有.

Ishii T, Sawamoto N, Tabu H, Kawashima H, Okada T, Togashi K, Takahashi R, Fukuyama H. Altered striatal circuits underlie characteristic personality traits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2016 Sep;263(9):1828-39. doi: 10.1007/s00415-016-8206-0. 査読有.

Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, Murakami H, Inouchi M, Fumuro T, Shimotake A, Kato T, Mima T, Shirozu H, Masuda H, Fukuyama H, Takahashi R, Kameyama S, Ikeda A. Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study. *Epilepsy Res.* 2016 Sep;125:1-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.011. 査読有.

Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, Hitomi T, Okada T, Nakamoto Y, Sawamoto N, Takaori-Kondo A, Takahashi R.

Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases. *J Neurol.* 2016 Sep;263(9):1719-26. doi: 10.1007/s00415-016-8190-4. 査読有.

Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;120:65-72. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.12.003. 査読有.

Pas M, Nakamura K, Sawamoto N, Aso T, Fukuyama H. Stimulus-driven changes in the direction of neural priming during visual word recognition. *Neuroimage.* 2016;125:428-36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.063. 査読有.

Ikeda T, Matsuyoshi D, Sawamoto N, Fukuyama H, Osaka N. Color harmony represented by activity in the medial orbitofrontal cortex and amygdala. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:382. doi: 10.3389/fnhum.2015.00382. 査読有.

Ashizuka A, Mima T, Sawamoto N, Aso T, Oishi N, Sugihara G, Kawada R, Takahashi H, Murai T, Fukuyama H. Functional relevance of the precuneus in verbal politeness. *Neurosci Res.* 2015;91:48-56. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.009. 査読有.

Koganemaru S, Sawamoto N, Aso T, Sagara A, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi R, Domen K, Fukuyama H, Mima T. Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke. *Neurosci Res.* 2015;92:29-38. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.004. 査読有.

Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, Matsuhashi M, Inouchi M, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(4):675-81. doi: 10.1016/j.clinph.2014.07.033. 査読有.

Yang J, Yu Y, Kunita A, Huang Q, Wu J, Sawamoto N, Fukuyama H. Tactile priming modulates the activation of the

fronto-parietal circuit during tactile angle match and non-match processing: an fMRI study. *Front Hum Neurosci.* 8:2014:926. doi: 10.3389/fnhum.2014.00926. 査読有.

Tsurumi K, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Sawamoto N, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers. *Front Psychol.* 5:2014:1013. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01013. 査読有.

Koelkebeck K, Miyata J, Kubota M, Kohl W, Son S, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. The contribution of cortical thickness and surface area to gray matter asymmetries in the healthy human brain. *Hum Brain Mapp.* 35:2014:6011-22. doi: 10.1002/hbm.22601. 査読有.

Yoshida M, Origuchi M, Urayama S, Takatsuki A, Kan S, Aso T, Shiose T, Sawamoto N, Miyauchi S, Fukuyama H, Seiyama A. fMRI evidence of improved visual function in patients with progressive retinitis pigmentosa by eye-movement training. *Neuroimage Clin.* 5:2014:161-8. doi: 10.1016/j.nicl.2014.02.007. 査読有.

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.* 35:2014:4345-61. doi: 10.1002/hbm.22479. 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.* 40:2014:420-7. doi: 10.1093/schbul/sbt030. 査読有.

#### [学会発表](計7件)

Atsushi Shima, Nobukatsu Sawamoto, Rika Inano, Hayato Tabu, Tomohisa Okada, Kaori Togashi, Ryosuke Takahashi. Altered functional connectivity associated with striatal dopamine depletion in Parkinson disease. *Neuroscience 2016. Annual Meeting San Diego, USA.* 2016/11/12-16.

月田 和人, 澤本 伸克, 御前 隆, 田中 寛大, 酒巻 春日, 山中 治郎, 和田 一孝, 古川 公嗣, 神辺 大輔, 新出 明代, 景山

卓, 末長 敏彦. Relation of acute levodopa challenge and striatal dopamine transporter density in Parkinson's disease. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016/5/18-21.

該当なし

(3) 連携研究者  
該当なし

三橋 賢大, 北村 彰浩, 小林 勝哉, 植村 紀仁, 葛谷 聡, 山下 博史, 澤本 伸克, 近藤 誉之, 漆谷 真, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 脊髄サルコイドーシスの治療に関する臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016/5/18-21.

(4) 研究協力者  
該当なし

丸浜 伸一郎, 澤本 伸克, 辰己 新水, 岡田 知久, 富樫 かおり, 高橋 良輔. 神経メラニン MRI 画像についての基礎的検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015/5/20-23.

松本 理器, 金澤 恭子, 十川 純平, 引網 亮太, 井上 岳司, 小林 勝哉, 下竹 昭寛, 澤本 伸克, 高橋 良輔, 池田 昭夫. くすぶり型自己免疫介在性脳炎の長期転帰: 臨床・画像経過の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015/5/20-23.

井上 穰, 齊田 浩二, 山下 博史, 辰己 新水, 澤本 伸克, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 神経核内封入体病の生前診断における尿細胞診の有用性. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015/5/20-23.

引網 亮太, 端 祐一郎, 山門 穂高, 山下 博史, 澤本 伸克, 辻 輝之, 川本 未知, 幸原 伸夫, 井上 治久, 漆谷 真, 高橋 良輔. FUS 遺伝子変異を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床像: 若年発症例を含む 4 症例の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015/5/20-23.

〔図書〕(計 件)

〔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・教授

研究者番号: 90397547

### (2) 研究分担者