

平成 30 年 5 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860939

研究課題名(和文) 睡眠関連病態を手掛かりとした神経変性疾患の早期診断法の確立

研究課題名(英文) Establishing early diagnostic markers of neurodegeneration in sleep-related disorders

研究代表者

小栗 卓也(Oguri, Takuya)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：70591907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：レム睡眠行動異常症(RBD)ではパーキンソン病(PD)同様の機能変化が基底核に生じることが判っていますが、運動関連皮質も含めた広範囲のネットワークにも機能変化が生じているかどうかは未解明です。我々はこの疑問に対し機能的MRI(fMRI)をはじめ様々な手法で検証しました。その結果RBD患者群と健常者群間では、皮質-基底核間の安静時神経活動のつながりに相違があることが判りました。さらにfMRI結果/運動課題結果を基底核ドパミン機能と比べ、軽微な運動障害のあるRBD患者では線条体の機能が低下していることを見出しました。この知見はPDなど神経変性疾患の早期診断につながるものと考えています。

研究成果の概要(英文)：Striatal dysfunction similar to Parkinson's disease (PD) has been reported in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD). However, it is unclear whether their neural connectivity within the whole motor-related cerebral network is also affected. We examined this question by applying functional MRI and other modalities to RBD patients and healthy control. In the result, RBD patients with subtle motor dysfunction showed mild striatal dysfunction and a part of cortico-striatal network alteration compared to those in healthy control. We conclude that these findings can be early diagnostic markers of neurodegeneration in patients with RBD.

研究分野：臨床神経学, 睡眠医学

キーワード：レム睡眠行動異常症(RBD) パーキンソン病 機能的MRI(fMRI) 神経結合

1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病 (PD) をはじめ神経変性疾患の一群では、運動症状の発現に先行してレム睡眠行動異常症 (RBD) など睡眠関連病態が前駆する。また RBD においても、非運動徴候や核医学検査で PD 同様の所見が報告されている。すなわち RBD では、すでに PD の徴候が存在することがあり、その発症予防のための神経保護療法のターゲットになりうると期待されている。一方で PD の中核症状は運動障害であるが、RBD の段階で基底核のみならず運動関連皮質にも活動変化が生じているかどうか、まだ判っていない。

(2) もし RBD において随意運動時の皮質活動や神経結合ネットワークに PD 同様の変化が生じているのであれば、このことは PD をはじめ神経変性疾患の早期診断・治療介入につながりうる。

2. 研究の目的

(1) RBD において、随意運動時の皮質活動や神経結合ネットワークに PD 同様の変化が生じているかどうかを明らかにする。

(2) (他研究との共同項目) これらの変化とともに、RBD 患者に軽微な運動障害や基底核ドパミン機能障害がみられるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 特発性 RBD 患者と健常被験者に対し、機能的 MRI (functional MRI, fMRI) 撮像を行う。運動タスクとして被験者に手指のタッピング運動を課し、計測する。得られたデータより異なる脳領域間の活動の相関を調べ、機能的な神経結合 (neural connectivity) の有無を求める。さらに健常被験者・特発性 RBD 患者間で、神経結合の相違を比較する。

(2) 確率論的トラクトグラフィや voxel-based morphometry の手法にて、上記で推測された機能的神経結合が解剖学的に裏付けられたものであるかどうかを調べる。

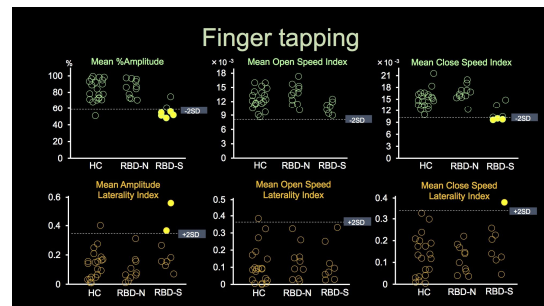
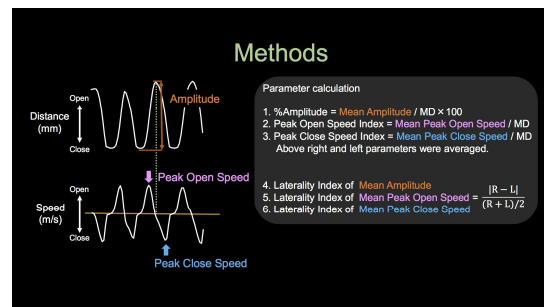
(3) (fMRI 結果を支持するため研究開始後に新たに追加した項目) 特発性 RBD 患者と健常被験者に <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT を行い、これらの結果を上記と合わせて総合的に評価する。

4. 研究成果

(1) 本研究には、RBD 患者 18 名 (男性 7 名、平均年齢 71 ± 4.2 歳) および健常被験者 20 名 (男性 13 名、平均年齢 70 ± 4.5 歳) が参加した。

(2) 運動評価項目として、被験者に対し母指-示指のタッピング運動を 15 秒間課し、magnetic sensing device を用いて運動の平均振幅 (amplitude) と開閉時それぞれの最

大運動速度 (peak open/close speed) を計測し、さらにこれらより 6 つのパラメーター (mean %amplitude, mean open speed index, mean close speed index, mean amplitude laterality index, mean open speed laterality index, mean close speed laterality index) を算出した。その結果、RBD 患者 18 名中 7 名にて、6 つのパラメーターのうち少なくとも 1 つで ±2SD の範囲外となる数値を記録した。これら 7 名を軽微な運動障害を有する群と定義し、RBD-S (RBD with subtle motor dysfunction) 群とした。残りの RBD 患者 11 名については、運動障害を有しない群と定義し、RBD-N (RBD with normal motor function) 群とした。



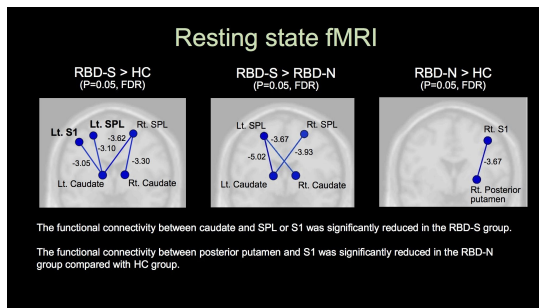
(2) RBD-S 群 7 名は男性 2 名で平均年齢 71.8 ± 4.9 歳に対し、RBD-N 群 11 名は男性 5 名で平均年齢 70.5 ± 3.8 歳であった。また運動障害の指標である UPDRS- score の平均は、RBD-S 群 1.5、RBD-N 群 0.9、健常群 0.1 で、RBD-S 群と健常群との間に有意差を認めた。

**Clinical characteristics**

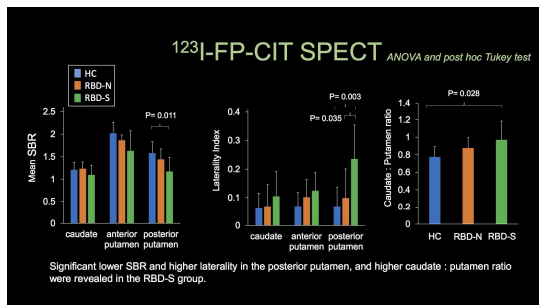
Subjects	HC (A)	RBD-N (B)	RBD-S (C)	P	Post-hoc significance
n	20	11	7		
Age (years)	70.9 (3.5)	70.5 (3.8)	71.8 (4.9)	0.98	N/A
Gender	13M : 7F	5M : 6F	2M : 5F	0.41	N/A
Handedness	16R : 2L	11R : 0L	7R : 0L	0.34	N/A
Edinburgh Handedness Inventory	84 (51.3)	93.4 (8.0)	97.1 (6.9)	0.21	N/A
Disorder duration (years)	N/A	4.0 (2.4)	5.1 (3.9)	0.70	N/A
UPDRS III	0.1 (0.6)	0.9 (1.1)	1.5 (1.6)	0.011	A<C*
MMSE	28.8 (1.7)	28 (1.4)	29 (0.9)	0.99	N/A

Data shown are mean (SD), N/A : not applicable, \* P<0.05

(3) 安静時 fMRI では、RBD-S 群は健常群と比較して基底核と上頭頂小葉・一次感覚野それぞれ間に有意な神経結合の減少を認めた。また RBD-N 群では健常群と比較して基底核と一次感覚野の間に有意な神経結合の減少を認めた。



(4)  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT では、健常群ならびに RBD-N 群と比較して、RBD-S 群で有意な線条体集積比 (specific binding ratio; SBR) の低下、より顕著な側方性ならびに尾状核/被殻比の上昇を認めた。



(5) 以上の我々の研究結果より、RBD 患者のうち、特に軽微な運動障害を有する群において、皮質-基底核間を含むネットワークの変化と、基底核ドパミン機能の低下があることが判明した。

(6) RBD において、黒質線条体のドパミン機能の低下が将来的な神経変性疾患 (特にシヌクレイオパチー) の予測因子となりうることや<sup>1</sup>、安静時の基底核における機能変化が臨床的な運動症状出現に先行して生じていること<sup>2</sup>が既に知られているが、直接的に運動評価を行い、関連を調べた報告はない。我々の本科学研究費による研究結果は、RBD ですでに軽微な運動障害がみられる症例では、皮質-基底核を含むネットワークの変化や、基底核ドパミン機能の低下が生じていることを示した初めての成果である。

(7) 今回の limitation として、PD 患者群を含めた検討のほか、方法として挙げた課題遂行型 fMRI や解剖学的神経結合の評価は今回の成果報告に含めることができなかった。背景として、データ収集における技術的な問題のほか (例えば安静時 fMRI・課題遂行型 MRI・解剖学的画像を記録しようとすると、被験者の意欲低下や疲労の問題が生じ、実際には一度に多くの質の良いデータを記録するのが困難であったこと、など) 被験者・データが安静時 fMRI 以外はまだまだ十分でないことが挙げられる。しかしながら、本研究で今回報告に含められなかった部分は引き続

いて実施している。本報告書作成時点では、上記 (5)(6) の結果をもって学会発表が完了し、論文化の最終段階にあるが、今後新たな結果が得られた際には、本科学研究費による実績として追加で報告予定である。

#### <参考文献>

1. Iranzo A., Lomeña F., Stockner H., et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperchogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurology* 2010;9:1070-1077
2. Rolinski M., Griffanti L., Roussakis AA., et al. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139:2224-2234

#### 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1件)

Yamada G., Oguri T., Ueki Y., Oishi N., Fukui A., Nakayama M., Matsukawa N. Striatal dysfunction and diminished functional connectivity in idiopathic REM sleep behavior disorder with subtle motor alteration (abstract). *Sleep Medicine* Vol.40 Suppl.1, 査読無;2017:e351 <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1036>

#### 〔学会発表〕(計3件)

G. Yamada, T. Oguri, Y. Ueki, N. Oishi, A. Fukui, M. Nakayama, N. Matsukawa. Nigrostriatal Degeneration and Altered Corticostriatal Functional Connectivity in REM sleep behavior disorder with subtle motor dysfunction. The 23rd World Congress of Neurology (第23回世界神経学会議). 2017年9月, 京都府京都市.

山田剛平, 小栗卓也, 植木美乃, 大石直也, 福井文子, 中山明峰, 松川則之. 軽微な運動障害を有する特発性 RBD 症例における線条体機能障害と安静時感覚運動ネットワークの低下. 第9回日本臨床睡眠医学会 (ISMSJ) 学術集会. 2017年9月, 石川県河北郡内灘町.

G. Yamada, T. Oguri, Y. Ueki, N. Oishi,

A. Fukui, M. Nakayama, N. Matsukawa.  
Striatal dysfunction and diminished  
functional connectivity in  
idiopathic REM sleep behavior  
disorder with subtle motor alteration.  
World Sleep Congress 2017(世界睡眠医  
学会学術集会). 2017年10月, チェコ  
共和国プラハ.

本学会発表にて筆頭発表者(山田剛  
平)が若手研究者賞(Young  
Investigator Award)を受賞した.  
[http://worldsleepcongress.com/scien  
tific-content/awards/young-investig  
ator-awards](http://worldsleepcongress.com/scientific-content/awards/young-investigator-awards)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小栗 卓也(OGURI, Takuya)

名古屋市立大学大学院医学研究科・研究員

研究者番号: 70591907

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし