

令和元年6月24日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10788

研究課題名(和文) 難治性運動異常症の診断と治療前後におけるFDG-PET画像解析の有用性

研究課題名(英文) Disease- and Deep Brain Stimulation-Related Metabolic Networks using FDG-PET in Movement disorders

研究代表者

牟礼 英生 (MURE, HIDEO)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：00624355

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)：パーキンソン病、ジストニアなどの難治性運動異常症は大脳皮質-基底核回路の異常を基盤に発症する疾病であり国の指定難病ともなっているがこれらの疾患を客観的に診断するための確立されたバイオマーカーは無い。本研究ではこれらの問題を解決するため、健常対象8例、ジストニア患者8例でFDG-PET画像を比較した。ジストニア患者は正常対象に比べて中心前回、中心後回、上頭頂小葉、帯状回で優位に糖代謝の上昇があった($p<0.001$)。またジストニア患者群で脳深部刺激療法前後におけるFDG-PET画像を比較したところ手術後に対側中心後回の上昇傾向があったが有意差はなかった($p=0.14$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ジストニアは国の指定難病であるがパーキンソン病に比べると病態解明や診断法の開発は進んでおらず、その客観的診断法も確立されていない。当施設ではジストニアに対してこれまでに約100例のDBS施行例がありこれは国内有数の治療実績である。治療の標準化および治療効果向上のために、FDG-PETを中心とした脳機能イメージングによる解析を行い、客観的な指標で病態の個体差を明らかにするため本研究でジストニア患者PET画像データを解析し全脳ネットワークレベルで検出する基盤を確立できた。ジストニアにも特異的神経ネットワークパターンが存在しDBSの予後などの客観的マーカーにすることが可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effect of deep brain stimulation (DBS) on brain networks has remained unclear in dystonia. We searched for glucose metabolism network patterns that relate to disease and DBS in patients with dystonia. Six patients with dystonia who underwent DBS surgery and 8 healthy volunteers were enrolled in this study. Images were obtained pre- and post-DBS surgery in the patients. We detected a dystonia-related network pattern. This pattern comprised relative increase in the superior parietal lobule, postcentral gyrus, precentral gyrus, cingulate gyrus, and angular gyrus. Pattern expression scores were significantly higher in dystonia patients than healthy volunteers. Second pattern suggested relative increase in the postcentral gyrus in post-DBS scans, although the difference was not significant. Our results suggest that networkwide glucose metabolism in the cortical sensorimotor regions are associated with disease and effect of DBS in human dystonia.

研究分野：脳神経外科

キーワード：ジストニア 画像診断 FDG-PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動異常症は持続性の異常な筋収縮によって特定の運動動作や姿勢が障害される疾患であり、パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアの順で患者数が多い。しかし、これらの病態機序は不明な点が多い。適切な治療を行うためには客観的診断法の確立や治療介入の是非に対する決定因子・治療効果判定のためのバイオマーカーの同定、病型別の病態生理の解明が必要とされている。パーキンソン病やジストニアは大脳基底核回路の異常を基盤に発症する疾患である。近年陽電子断層撮影(PET)などのニューロイメージング技術を用いて、神経伝達機能の可視化が可能となっている。不随意運動におけるニューロイメージング研究の第一人者の一人である Dr.David Eidelberg(米国)は FDG-PET の空間共分散解析によりパーキンソン病関連脳代謝パターン(Parkinsons disease

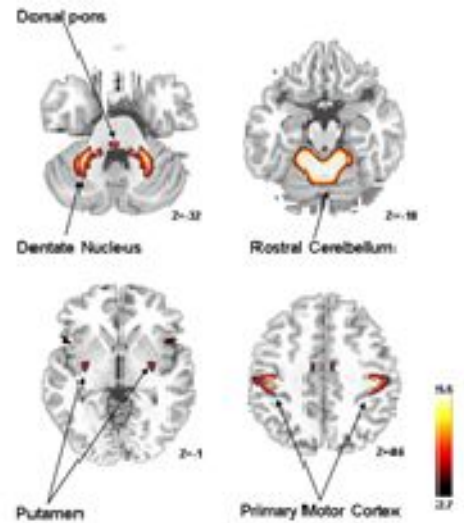


図1: 振戦症状の強いパーキンソン病患者群で見られた小脳、被殻、大脳運動野の代謝亢進(赤～黄部)

related pattern;PDRP)を公表しパーキンソン病の画像的鑑別診断を提唱している(*Lancet Neurol.* 2010:149-58.)。申請者は留学中に Eidelberg らと共同研究を行い、パーキンソン病患者に与えた DBS の効果を、実際の患者の PET 画像解析により脳血流代謝の側面から評価し、パーキンソン病患者の振戦に特異的な脳代謝パターンが DBS により軽減することを報告した(Parkinsons disease Tremor Pattern; PDTP; 図1) (Mure et al. *NeuroImage* 2011)。また DBS がパーキンソン病患者のワーキングメモリーの改善が補足運動野の血流変化と関係があることを見出し、報告している (Mure et al. *J. Neurosci.* 2012) (図2)。

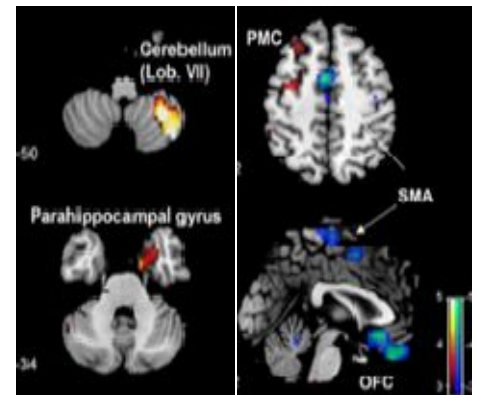


図2: パーキンソン病患者に対するDBSによるワーキングメモリーの改善と関連した小脳、海馬、前運動野の血流上昇と補足運動野、眼窩前頭野の血流低下

一方、ジストニアにおける機能的画像研究はパーキンソン病に比べると殆ど行われておらず、その特異的な神経ネットワークパターンも確立されていない。当施設ではジストニアやパーキンソン治療に対する DBS 治療の認定病院として指定されており、分担研究者の梶および後藤らと共に 60 例以上のジストニア患者に対する DBS 施行の実績がある。申請者らはその効果にかなりの個体差があることに着目し、その原因を探求するために、DBS による症状の改善効果を評価することに加えて、FDG-PET による画像解析を行い、客観的な指標で病態の個体差を明らかにできれば、有効な治療戦略を構築できる可能性が高いと考え、本研究を行うこととした。

2. 研究の目的

運動異常症群と正常対象群の PET 画像を比較し、特異的な神経ネットワークパターンを同定しパターンの発現度合いを定量化した DYTRP スコアを患者毎に算出する。

淡蒼球内節刺激術(GPi-DBS)による治療を施行された患者に関しては GPi-DBS 前後の PET 画像を比較し GPi-DBS がどのように運動異常症の神経伝達経路に影響を及ぼすかを検証する。またジストニア症例では特異的な神経ネットワークパターンの DYTRP が GPi-DBS によってどのように変化するのかを検証することで、DYTRP の診断および治療効果の指標としての有効性を評価する。

3. 研究の方法

運動機能の評価

1)Burke-Fahn-Marsden Scale(BFMDRS)と Unified Dystonia Rating Scale(UDRS)を用いて運
FDG PET 撮影

1) 徳島大学病院高度画像診断センターの PET/CT 装置を用い、専属スタッフが施行する。

2) 撮影プロトコル：安静開眼状態で 2.5 mCi FDG 注入後 35 分後に撮像が始まり、20 分か
けて以下の各状態にて撮像する。

a)基準状態：治療を受けていない状態。内服薬がある場合は休薬後 12 時間以上の状態、

b)治療薬服用時、 c) 脳深部刺激療法時

3) 各々10 人以上の疾患別の運動異常症患者および正常対象群の FDG PET 撮像を行う。描出
された神経ネットワークパターンは個々の運動異常症患者において、パターン発現度の定量化
が可能であり、パターンスコアと臨床的スコアとの相関関係を解析し、神経ネットワークパ
ターンの臨床的妥当性を評価する。

PET 画像の解析は、まず PET 画像処理 (realignment, normalize, smoothing)を行い、次
いで OrT ソフトウェアを用いた多変量的画像解析により、処理した画像をパターン化する。
最終的に 運動異常症関連ネットワークパターンの有意性の評価を行う。

4 . 研究成果

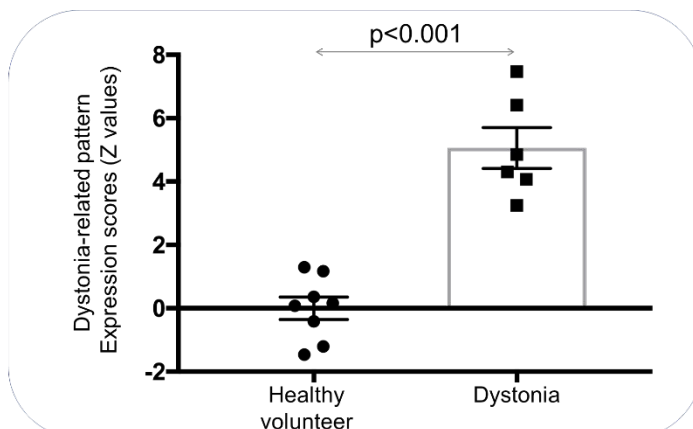
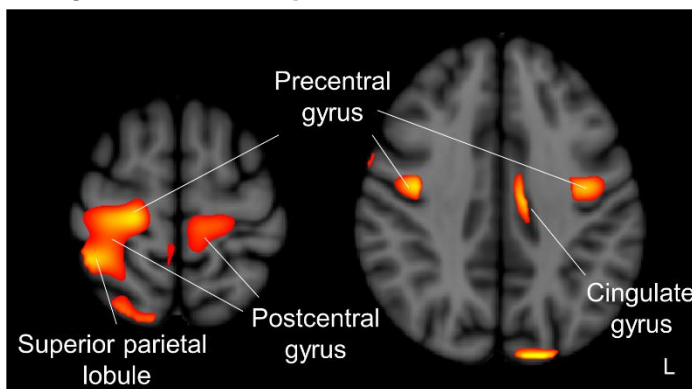
ジストニア関連ネットワークパターンは上頭頂小葉、中心後回、帯状回で相対的上昇を示した。

発現スコアはジストニア患者で優位に高かった ($p<0.001$, permutation test)

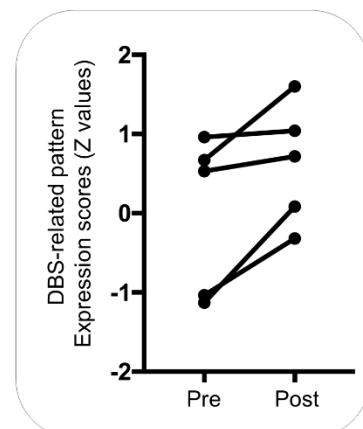
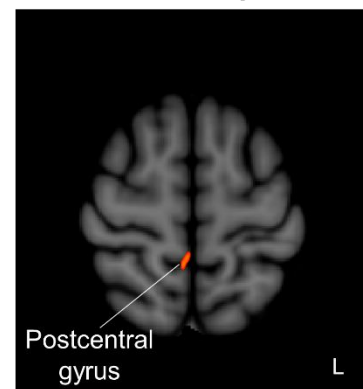
(図 A)。DBS 関連パターンとして術後の中心後回における相対的上昇が示唆された。しかし
発現スコアの差は有意でなかった ($p=0.14$)(図 B)

結語：今回の結果はジストニア患者に於いて感覚運動皮質における糖代謝が疾患の発現および
DBS 効果発現に関与する可能性が示唆された。今後これらの発現パターンと臨床スコアの関連
性について解析予定である。

A. Dystonia-related pattern



B. DBS-related pattern



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. "Phenotype variability and allelic heterogeneity in KMT2B-Associated disease", Kawarai T, Miyamoto R, Nakagawa E, Koichihara R, Sakamoto T, Mure H, Morigaki R, Taniguchi M, Yokochi F, Saitoh S, Goto S and Kaji R: *Parkinsonism Relat Disord.*, 2018 Jul;52:55-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.022. 査読あり。
2. 「ジストニアに対する脳深部刺激療法: 淡蒼球刺激と視床刺激の併用」, 牟礼 英生, 森垣 龍馬, 大北 真哉, 宮本 亮介, 梶 龍兒, 永廣 信治, 後藤 恵 : 機能的脳神経外科 55巻, 80-86 頁、2016年. 査読なし。
3. "Therapeutic Perspective on Tardive Syndrome with Special Reference to Deep Brain Stimulation", Morigaki R, Mure H, Kaji R, Nagahiro S and Goto S: *Front Psychiatry*. Dec 26;7:207. doi: 10.3389/fpsy.2016.00207, 2016. 査読あり。
4. "Dopamine-Induced Changes in G olf Protein Levels in Striatonigral and Striatopallidal Medium Spiny Neurons Underlie the Genesis of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Mice".Morigaki R, Ohkita S, Goto S: *Front Cell Neurosci*. 2017 Feb 10;11:26. doi: 10.3389/fncel.2017.00026. 査読あり。

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 「小児期ジストニアに対する脳深部刺激療法の適応と治療成績について」牟礼英生, 森垣龍馬, 宮本良介, 梶龍兒, 永廣信治, 後藤恵, 高木康志. 第 58 回日本定位・機能神経外科学会学術集会, 2019.
2. 「ジストニア DBS 治療におけるチーム医療の重要性について」牟礼英生, 森垣龍馬, 宮本亮介, 梶龍兒, 後藤恵. 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会 2017 年。
3. "Deep Brain Stimulation for Dystonia - Pallidal stimulation and thalamic stimulation", Mure H, Morigaki R, Ohkita S, Miyamoto R, Nagahiro S and Goto S: 17th Quadrennial meeting of world society for stereotactic and functional neurosurgery, Berlin, June 2017.

〔図書〕(計 1 件)

1. "Brain Network Metabolic Changes in Patients with Parkinsonian Tremors", Mure H, Eidelberg D and Goto S: *Challenges in Parkinson's Disease*, edited by J. Dorszewska. pp181-194, Intech open, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：森垣 龍馬
ローマ字氏名：(MORIGAKI, ryoma)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：医歯薬学研究部脳神経外科
職名：助教
研究者番号(8桁): 70710565

(2)研究協力者

研究協力者氏名：後藤 恵
ローマ字氏名：(GOTO, satoshi)

研究協力者氏名：梶 龍兒
ローマ字氏名：(KAJI, ryuji)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。