

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591023

研究課題名(和文) パーキンソン病の病態生理：大脳皮質基底核ループモデルの検討

研究課題名(英文) Pathophysiology of Parkinson disease: a review of cortico-basal ganglia loop model

研究代表者

澤本 伸克 (SAWAMOTO NOBUKATSU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90397547

研究成果の概要(和文)：基底核疾患では、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。基底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。本研究の結果から、パーキンソン病の病態では皮質基底核ループの機能障害だけでなく、小脳などの代償機能も考慮する必要があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In basal ganglia disorders, it is essential to clarify ‘network dysfunction’ in order to understand pathophysiological mechanisms from neuronal cell degeneration to clinical symptoms. Since the basal ganglia have no direct motor output, the network dysfunction should result in disordered outputs from the motor cortex reflecting the clinical symptoms. The present studies suggest that compensatory function of the cerebellum as well as disrupted function of cortico-basal ganglia loop should be considered in pathophysiological mechanisms of Parkinson disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	1,400,000円	420,000円	1,820,000円
平成21年度	1,200,000円	360,000円	1,560,000円
平成21年度	1,000,000円	300,000円	1,300,000円
年度			
年度			
総計	3,600,000円	1,080,000円	4,680,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：パーキンソン病、神経機能画像、ドパミン、大脳皮質基底核ループ

## 1. 研究開始当初の背景

基底核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]を明らかにすることが重要である。基底核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。

このような視点からパーキンソン病(Parkinson disease: PD)の病態は、[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で説明されてきた。しかし、この仮説には批判もある。PD

では補足運動野(Supplementary motor area: SMA)の活動低下がみられ、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(Lateral premotor cortex: PM)・一次運動野(Primary motor cortex: M1)は活動亢進がみられるため、すべて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。

## 2. 研究の目的

PDの寡動は、線条体運動領域のドパミン欠乏による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てきた。しかし、PDでは線条体とSMAの活動は低下するが、PM/M1の活動はむしろ亢進することが報告されている。本研究では、PDの皮質基底核ループの機能障害仮説を検証する目的で、PD患者、高齢及び若年健常者を対象として、線条体運動領域とSMA、PM/M1の解剖学的結合を調べた。

## 3. 研究の方法

PD患者、高齢及び若年健常者を対象とした。機能的磁気共鳴画像法(Magnetic resonance imaging: MRI)を用いて、右母指対立運動に関わる線条体・運動皮質の賦活領域を同定した。これらの賦活領域間の解剖学的結合についてMRI拡散強調画像を用いたトラクトグラフィーで調べた。線条体-SMA路、線条体-PM/M1路を同定して、右母指対立運動に関わる線条体領域において、SMA、PM/M1それぞれと解剖学的結合をもつ領域を同定した。

## 4. 研究成果

PD患者群、高齢及び若年健常者群いずれにおいても、運動遂行に伴って、線条体、SMA、PM/M1に有意な賦活領域を認めた。健常者群では線条体運動領域の中で、SMAと神経結合をもつ領域とPM/M1と神経結合をもつ領域が重複していた。PD患者群の線条体運動領域でも健常者群と同様に、SMA及びPM/M1と解剖学的結合を持つ領域が存在し、両者に重複がみられた。したがって、PDの随意運動におけるSMAの選択的活動低下を、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ことが示唆された。

一方、若年健常者を対象として、基底核及び小脳との解剖学的結合の強さをトラクトグラフィーで比較すると、SMAに比べてPM/M1の方が小脳との結合が強いことが示唆された(Oguri T, Sawamoto N 他3名 Society for Neuroscience 2009)。これらの結果から、SMAの活動低下が皮質基底核ループ

の機能障害を反映し、PM/M1の活動亢進が小脳の代償機能を反映する可能性が示唆された。こうした背景から我々は今後、基底核と小脳の機能を総合的に調べる研究計画を立案している。

## 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25件)

- ① Kubota M, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia. *Neurosci Res* 2011, 印刷中. 査読有
- ② Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 印刷中. 査読有
- ③ Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res* 125, 2011, 21-29. 査読有
- ④ Matsuyoshi D, Ikeda T, Sawamoto N, Kakigi R, Fukuyama H, Osaka N. Task-irrelevant memory load induces inattentive blindness without temporo-parietal suppression. *Neuropsychologia* 48, 2010, 3094-3101. 査読有
- ⑤ Votinov M, Mima T, Aso T, Abe M, Sawamoto N, Shinozaki J, Fukuyama H. The neural correlates of endowment effect without economic transaction. *Neurosci Res* 68, 2010, 59-65. 査読有
- ⑥ Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 119, 2010, 232-239. 査読有
- ⑦ Nishi H, Sawamoto N, Namiki C, Yoshida H, Dinh HD, Ishizu K, Hashikawa K, Fukuyama H. Correlation between cognitive deficits and glucose hypometabolism in mild cognitive impairment. *J Neuroimaging* 20, 2010, 29-36. 査読有

- ⑧Ueda K, Fujiwara H, Miyata J, Hirao K, Saze T, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Investigating association of brain volumes with intracranial capacity in schizophrenia. *Neuroimage* 49, 2010, 2503-2508. 査読有
- ⑨澤本 伸克. 脳機能画像を用いた早期診断. *最新医学* 65, 2010, 851-855. 査読無
- ⑩澤本 伸克. 特発性パーキンソン病鑑別診断へのポジトロン断層法の応用. *Frontiers in Parkinson Disease* 3, 2010, 36-38. 査読無
- ⑪Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 2009, 1255-1260. 査読有
- ⑫Aso T, Urayama S, Poupon C, Sawamoto N, Fukuyama H, Le Bihan D. An intrinsic diffusion response function for analyzing diffusion functional MRI time series. *Neuroimage* 47, 2009, 1487-1495. 査読有
- ⑬Kohno S, Sawamoto N, Urayama S, Aso T, Aso K, Seiyama A, Fukuyama H, Le Bihan D. Water-diffusion slowdown in the human visual cortex on visual stimulation precedes vascular responses. *J Cereb Blood Flow Metab* 29, 2009, 1197-1207. 査読有
- ⑭Kasahara S, Miki Y, Mori N, Urayama S, Kanagaki M, Fushimi Y, Maeda C, Sawamoto N, Fukuyama H, Togashi K. Spin-echo T1-weighted imaging of the brain with interleaved acquisition and presaturation pulse at 3T: a feasibility study before clinical use. *Acad Radiol* 16, 2009, 852-857. 査読有
- ⑮Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity correlated with cortico-subcortical gray matter deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 111, 2009, 78-85. 査読有
- ⑯Toda H, Sawamoto N, Hanakawa T, Saiki H, Matsumoto S, Okumura R, Ishikawa M, Fukuyama H, Hashimoto N. A novel composite targeting method using high-field magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurosurg* 111, 2009, 737-45. 査読有
- ⑰Mori N, Miki Y, Kasahara S, Maeda C, Kanagaki M, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Togashi K. Susceptibility-weighted imaging at 3 Tesla delineates the optic radiation. *Invest Radiol* 44, 2009, 140-145. 査読有
- ⑱澤本 伸克. PETによる機能画像. *細胞* 41, 2009, 137-139. 査読無
- ⑲Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 131, 2008, 1294-1302. 査読有
- ⑳Fujie S, Namiki C, Nishi H, Yamada M, Miyata J, Sakata D, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26, 2008, 432-439. 査読有
- ㉑Fujiwara H, Shimizu M, Hirao K, Miyata J, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Female specific anterior cingulate abnormality and its association with empathic disability in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 2008, 1728-1734. 査読有
- ㉒Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophr Res* 105, 2008, 165-174. 査読有
- ㉓Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N. The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 62, 2008, 104-112. 査読有
- ㉔Matsumoto R, Okada T, Mikuni N, Mitsueda-Ono T, Taki J, Sawamoto N, Hanakawa T, Miki Y, Hashimoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus: a preliminary diffusion tensor tractography study in patients with unilateral language dominance defined by Wada test. *J Neurol* 255, 2008, 1703-1711. 査読有
- ㉕Mori N, Miki Y, Kikuta K, Fushimi Y, Okada T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging versus T2\*-weighted imaging at 3 Tesla. *Invest*

Radiol 43, 2008, 574-579. 査読有

[学会発表] (計 27 件)

- ① Sawamoto N. Basal ganglia circuitry: Cognitive functions. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology 2010年11月1日 神戸
- ② Sawamoto N. Diffusion MRI as a tool for neuroscience. Neuro2010 2010年9月2日 神戸
- ③ Oguri T, Sawamoto N., Urayama S, Matsuhashi M, Ojika K, Fukuyama H. Overlapping connections of motor cortical areas within the striatum and thalamus: an fMRI and tractography study. Organization for Human Brain Mapping 16th Annual Meeting 2010年6月9日 スペイン、バルセロナ
- ④ Miyata J, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Fukuyama H, Sawamoto N., Murai T. Abnormal white matter asymmetry in schizophrenia demonstrated by tract-based spatial statistics. Organization for Human Brain Mapping 16th Annual Meeting 2010年6月7日 スペイン、バルセロナ
- ⑤ 榑 勇人、澤本 伸克、小栗卓也、高橋良輔、福山秀直. パーキンソン病の運動障害と基底核-補足運動野系との関連. 第50回日本神経学会総会 2010年5月22日 東京
- ⑥ 澤本 伸克、榑 勇人、高橋良輔、福山秀直. パーキンソン病患者のパーソナリティに関わる神経基盤についての検討. 第50回日本神経学会総会 2010年5月21日 東京
- ⑦ 小栗卓也、澤本 伸克、榑 勇人、浦山慎一、松橋真生、小鹿幸生、福山秀直. ヒト随意運動における基底核-補足運動野系との関連: 補足運動野は小脳より大脳基底核と強固な神経結合を保持している. 第50回日本神経学会総会 2010年5月21日 東京
- ⑧ 澤本 伸克. 依存の脳を観る. 依存学ことはじめ 2010年3月14日 京都
- ⑨ 澤本 伸克. 機能画像からBraak仮説を考える. パーキンソン病 基礎と臨床の最前線~Braak仮説を考える~ 2010年3月6日、京都
- ⑩ 澤本 伸克. Pathophysiology of Parkinson disease: neuroimaging approaches. カン研究所講演会 2010年1月19日 神戸
- ⑪ OGURI T, SAWAMOTO N., URAYAMA S, MATSUHASHI M, FUKUYAMA H. Human supplementary motor area has stronger connectivity with the basal ganglia than cerebellum during movement. Neuroscience 2009, Annual meeting of society for neuroscience 2009年10月20日 アメリカ、シカゴ
- ⑫ KANAZU M, YAMAMOTO H, SAWAMOTO N., FUKUYAMA H, SAIKI J. Individual-based fMRI analysis of visual short-term memory mechanism in human intraparietal sulcus. Neuroscience 2009, Annual meeting of society for neuroscience 2009年10月20日 アメリカ、シカゴ
- ⑬ Tabu H, Sawamoto N., Kawashima H, Ishizu K, Fukuyama H, Takahashi R. Basal ganglia dopamine and motor subtypes of Parkinson's disease. Movement Disorder Society 13th International Congress 2009年6月11日 フランス、パリ
- ⑭ 榑 勇人、澤本 伸克、河嶋秀和、石津浩一、福山秀直、高橋良輔. 安静時振戦が優位な徴候であるパーキンソン病患者における基底核ドパミンの検討. 第50回日本神経学会総会 2009年5月20日 仙台
- ⑮ 大塚 快信、山内 浩、澤本 伸克、井関 一海、富本 秀和、福山 秀直. 大脳半球深部白質の広範な拡散異方性低下がLeukoaraiosis患者の認知機能低下と関連する. 第34回日本脳卒中学会総会 2009年3月20日 島根
- ⑯ 井内 盛遠、松本 理器、澤本 伸克、中川 朋一、浦山 慎一、美馬 達哉、三國信啓、穴見 公隆、栗屋 智就、加藤 武雄、福山 秀直、高橋 良輔、池田 昭夫. 脳波と機能的MRIの同時計測 (EEG-fMRI) によるてんかん焦点の同定と関連するネットワークの評価: 皮質脳波との比較. 第38回日本臨床神経生理学会学術大会 2008年11月22日 神戸
- ⑰ 松本 敦仁、三國 信啓、菊池 隆幸、横山 洋平、松本 理器、池田 昭夫、浦山 慎一、澤本 伸克、福山 秀直. Clinical application of a new technique to identify brain anatomical networks - probabilistic tractography. 第67回日本脳神経外科学会総会 2008年10月2日 盛岡
- ⑱ Votinov M、美馬 達哉、阿部 十也、麻生 俊彦、澤本 伸克、篠崎 淳、福山 秀直. Brain representation of human price bidding. 第31回日本神経科学会 2008年7月11日 東京
- ⑲ 澤本 伸克、小栗 卓也、榑 勇人、浦山 慎一、河嶋 秀和、石津 浩一、高橋 良輔、福山 秀直. パーキンソン病における皮質基底核ループの障害モデル: 機能画像法による検討. 第49回日本神経学会総会 2008年5月17日 横浜
- ⑳ 小栗 卓也、澤本 伸克、浦山 慎一、福山 秀直. ヒトの運動機能に皮質基底核ループが関わる: 機能画像法による検討. 第49回日本神経学会総会 2008年5月17日 横浜
- ㉑ 榑 勇人、澤本 伸克、河嶋 秀和、石津 浩

一、福山 秀直、高橋 良輔. 初期パーキンソン病患者における MIBG 心筋シンチの診断的意義の検討. 第 49 回日本神経学会総会 2008 年 5 月 16 日 横浜

②松本 理器、澤本 伸克、浦山 慎一、三國 信啓、ティモシー・ペーレンス、池田 昭夫、福山 秀直、高橋 良輔. ヒトの前頭・頭頂葉間の皮質間ネットワーク：機能・画像的解析による脳内回路の同定. 第 49 回日本神経学会総会 2008 年 5 月 15 日 横浜

③近藤 孝之、澤本 伸克、井上 治久、松本 理器、川又 純、池田 昭夫、福山 秀直、高橋 良輔. 筋萎縮性側索硬化症における白質変性の評価. 第 49 回日本神経学会総会 2008 年 5 月 15 日 横浜

④Kohno S, Sawamoto N, Urayama S, Aso T, Seiyama A, LeBihan D, Fukuyama H. A temporal comparison of diffusion-weighted fMRI, NIRS and BOLD responses to visual stimuli in adult humans. The 16th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2008 年 5 月 6 日 カナダ、トロント

⑤Urayama S, Aso K, Aso T, Kohno S, Sawamoto N, Fukuya H, LeBihan D. Estimation of vascular contribution to DfMRI (Diffusion weighted fMRI) signal. The 16th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2008 年 5 月 6 日 カナダ、トロント

⑥Aso T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, LeBihan D. Comparison of Diffusion and Hemodynamic Response Functions in Human Visual Cortex. The 16th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2008 年 5 月 6 日 カナダ、トロント

⑦Abe M, Mima T, Sawamoto N, Urayama S, Aso T, LeBihan D, Fukuyama H. Increased Change in Water Diffusion MRI following Low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. The 16th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2008 年 5 月 5 日 カナダ、トロント

[図書] (計 1 件)

①澤本伸克、山内浩、福山秀直. 神経放射線学的検査:内科学書 改訂第7版:小川 聡 総編集 中山書店. 2009, 229-232.

[その他]

ホームページ等

<http://hbrc.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

## 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・助教

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