

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00210

研究課題名(和文) 嗅覚の異常から脳の異変を感知する - レム睡眠行動障害の嗅覚部位の賦活と体積測定 -

研究課題名(英文) Olfactory impairment and sleep disorder may provide early indication of neurodegenerative disorders

研究代表者

政岡 ゆり (Masaoka, Yuri)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：70398692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)の初期症状として認められるレム睡眠行動障害(RBD)において嗅覚の脳内賦活部位を機能的磁気共鳴画像により測定し健常者と比較した。RBDは嗅覚-正常と嗅覚-認知不可に分けられた。RBD 嗅覚正常は健常者と同様に嗅覚刺激時に梨状葉、嗅内野皮質、海馬、扁桃体、眼窩前頭葉に賦活が認められた。嗅覚-認知不可であったRBDは上記の脳部位は低信号であり、特に認知機能を担う眼窩前頭葉の賦活は認められなかった。嗅覚-認知不可であるRBDは5年前より嗅覚の低下を認め、現在PDを発症していた。RBDと嗅覚に損傷の両症状を有する場合、PD発症のリスクが高まる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Declining olfactory perception may be a biomarker for impairment of cognitive function and of impending illnesses in neurodegenerative disorders. We examined to see brain activities during olfactory stimuli using functional magnetic resonance image (fMRI) in healthy controls and rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) who having a risk to develop to Parkinsons' disease (PD). RBD were divided into two conditions: RBD with normal odor recognition (RBD-normal OR) and RBD with impaired odor recognition (RBD-impaired OR). fMRI results showed olfactory limbic areas including the amygdala, entorhinal cortex, hippocampus, were less activated during olfactory stimuli in RBD-impaired OR compared with RBD-with normal OR and controls, especially activations in the OFC were not observed in RBD-impaired OR. We found the RBD-impaired OR had symptoms of PD at this stage. It is possible to speculate that both having impairment of olfaction and RBD may have the risk to develop to PD.

研究分野：嗅覚

キーワード：嗅覚 レム睡眠行動障害 パーキンソン病 海馬 扁桃体 機能的磁気共鳴画像 嗅内野皮質

1. 研究開始当初の背景

これまでに健常者において香りを嗅いでからどのように脳内に情報が伝達されるのかを明らかにした (Masaoka et al., *Journal of Physiology*, 2005)。香りを嗅ぐ行為は呼吸の吸息により匂い分子が鼻腔の嗅神経に到達し、さらにそこから嗅球を経て一次嗅覚野である梨状葉、嗅内野皮質、扁桃体に到達する。海馬にて記憶と照合し、その香りが何の香りであるかの同定し、その香りへの名前づけが眼窩前頭葉でなされる。この脳内での情報伝達の過程を時間分解能に優れた双極子追跡モデリング (脳波から脳内の活動位置を推定する) により示した (Masaoka et al., *Journal of Physiology*, 2005)。同方法を用いて、嗅覚が低下していたパーキンソン病患者 (PD) において嗅覚の脳内過程を明らかにした (Masaoka et al., *Neuroscience Letters*, 2008)。その結果、一次嗅覚野から眼窩前頭葉への情報伝達が遮断されていることが示された。その理由として扁桃体を含む一次嗅覚野や海馬での活動が低下し、前頭葉への投射が困難であることがわかった。しかし、これらの患者はすでに PD を発症しており、早期発見にはもっと早い時期に嗅覚の検査をする必要がある。PD では振戦、歩行困難、動作緩慢などの主症状の発現の約 7 年前より嗅覚の低下、または嗅覚認知が不可能であるという報告があり、早い時期から嗅球や一次嗅覚野、記憶に関与した海馬での神経変性がおこるといわれている。嗅覚の低下や障害は自覚することが困難であり、早期に検査に介入するのが難しい。実際にこれまでの申請者らが検査をした PD の多くは匂いを感じないという症状に気づいていなかった。

一方では、嗅覚低下と同様にレム睡眠行動障害 (RBD) が PD 発症前に認められることが報告されている (Koyama et al., *Mov. Disord.*, 2007)。RBD はレム睡眠時に大き

な寝言を言ったり、叫んだり、不快な夢を見て壁を殴る、寝室を走るなどの異常行動を特徴とし、認知機能や記憶の低下がみられ、記憶や情動に関与した海馬や扁桃体の萎縮が報告されている (Murray et al., *Neurology*, 2013)。近年、PD の嗅覚障害に関して世界でも多く研究されているが、RBD における嗅覚低下、嗅覚の脳内活動レベルをみた研究はなされていない。RBD に嗅覚の低下はみられるのか、脳内の嗅覚情報の過程は正常であるか、または嗅覚や情動、記憶に関連している扁桃体、海馬の賦活はどのように異なるのかを明らかにすることは、疾患への早期発見への指標となり、また脳内の変性過程を明らかにすることへとつながると考えられる。

2. 研究の目的

パーキンソン病の初期症状として同様に認められるレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) において嗅覚のレベル、嗅覚刺激時の脳内賦活部位を測定し、PD の嗅覚認知過程と嗅覚関連部位がどのように異なるかを検討する。まず高齢健常者での嗅覚関連部位がどのように若年層と異なるかを確実に検証した上で RBD の特徴を捉えることを目的とする。また PD の主症状を発する以前の早い時期に障害を受けるとされる嗅覚部位がどのように RBD において変化するかを明らかにするものである。

3. 研究の方法

被験者：年齢が一致した目黒区シルバー人材センターに登録する健常者 30 例 (67 ± 4.7 歳)。昭和大学神経内科にて睡眠障害を主訴とする 10 例のうち、睡眠障害国際分類により (ISD-D3) RBD と正しく診断された 3 例 (72 ± 3.2 歳) を検証した。昭和大学医学部人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得ておこない、同意を得ておこなった。

嗅覚検査：嗅覚テストは香りの検知レベル（匂いを感じるレベル）、認知レベル（何の匂いかをあてることができ、どう感じたかを伝えることができる）を検査する T&T オルファクトメーター（高砂香料）を用いた。

画像測定：前研究にて嗅覚刺激と脳内活動の妥当性が示されている機能的磁気共鳴画像（fMRI）対応嗅覚刺激装置（Arco System, Japan）（Masaoka et al., 2014）にて匂いを投与し、撮像した。本装置は都立荏原病院放射線科に設置されており、実験は毎週水曜、午後 18 時以降に 1 例ずつ実験を行った。fMRI は 3 テスラ（MAGNETOM A Trio Tim scanner, Siemens, Erlangen, Germany）、ヘッドコイル 32 チャンネルを使用した。匂い投与方法、投与時間、撮像方法は申請者らの論文と同方法とし、匂いの刺激は慣れの現象も考慮し 30 秒間とし、30 秒間の匂いのない空気をはさみ合計 8 回の刺激を行った。撮像条件は以下に示す。（fMRI: 330 whole-brain volumes/session comprising of 39 axial slices, Matrix size: 80×80; TR: 2.5 s; TE: 23 ms; FOV: 22 cm, thickness: 2.5 mm; Flip angle: 90°; voxel size: 2.75×2.75×2.75 mm. 解剖画像：T1 強調画像を撮像）。被験者が心地良いと思う香り（T&T オルファクトメーターの香り A, -phenyl ethyl alcohol）の認知レベルを用いた（認知不可の場合高濃度レベル 5 を使用）。実験後、同時に解剖画像を上記 fMRI と同スキャナーで撮像した。また生理学的ノイズを軽減させる為、呼吸（圧センサー、嗅覚刺激装置内設置）と脈波（Bio Pac, LA system, Japan）にて同時測定し、fMRI の信号とともに PowerLab ソフト（AD Instrument, Japan）を介してパソコン上に保存した。

画像の前処理は動きの補正、生理学的ノイズ除去、脳の標準化、空間平滑化を行った。撮像後、個々のデータをパソコンに移動し、

Matlab (Math Works Inc., Natick, USA) にインストールされた脳解析ソフト SPM8 ドリフター (Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK) を用いてノイズの除去、その他の処理は SPM12 を使用した。賦活領域の同定は SPM12 を用い、嗅覚関連領域に関心領域を定め、活動部位賦活レベルの多重比較補正を行った。fMRI の解析は個々の被験者内での刺激 > 安静を差分（コントラスト）として抽出し、高齢健常者内のグループの効果を検証し、平行して撮像した若年層とのグループ比較を行った。さらに高齢健常者のデータと RBD とで比較をした。

4 . 研究成果

嗅覚検査：嗅覚検査では、検知レベルには健常者と比較し差は認められなかった（健常者： 0.8 ± 0.1 (SE), RBD: -0.2 ± -0.14 ）。認知レベルにおいて RBD は認知レベルが正常である患者 2 名（嗅覚-正常： 1.2 ± 0.2 ）、認知ができない患者 1 名（嗅覚-不可：レベル 5 <）がいた。これまでの神経変性疾患群を含めた嗅覚認知レベルを図 1 に示した。

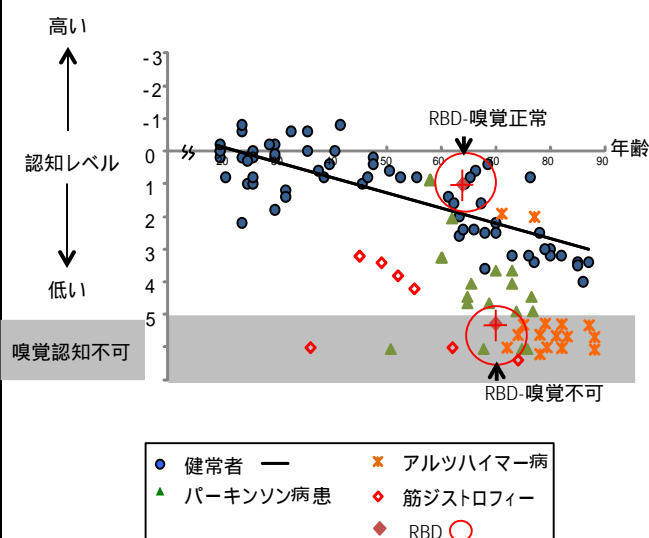


図 1 これまでの嗅覚に損傷を受けるとされる疾患で、嗅覚認知レベル(縦軸)年齢(横軸)にプロットしたもの。RBD を赤丸で示す。(Masaoka et al., Neuroscience Letters, 2013 を改編)

嗅覚刺激による脳賦活領域:

1. 健常高齢者における嗅覚刺激の脳活動部位は、若年と比較しても差が認められないことを確認した。
2. RBD-嗅覚正常は健常者と同部位が賦活していることを確認した(図2左)。RBD-嗅覚不可では梨状葉、扁桃体、海馬を含む一次嗅覚野の賦活のみが認められた(図2中)。RBD-嗅覚正常とRBD-嗅覚不可との賦活領域の差分を検討した。RBD-嗅覚正常はより扁桃体、海馬、前頭葉の活動が強い(図2右)。活動領域(クラスター)のピーク座標を表1に示した。

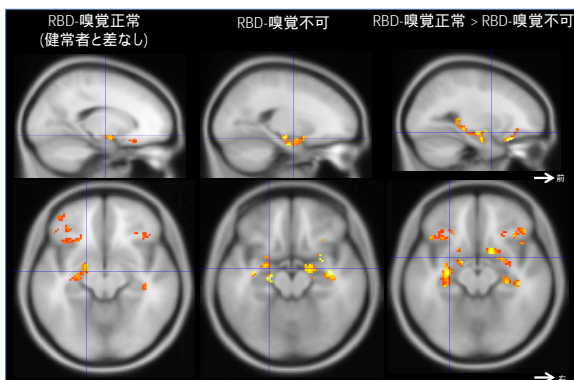


図2左: 嗅覚が正常であるRBDの活動部位。健常者と比較しても差がみられない。中: 嗅覚の認知ができないRBD。一次嗅覚野に活動を認めるが前頭葉に活動がみられない。右: RBD 嗅覚正常とRBD 嗅覚不可の差をみたもの。いずれも多重比較補正により有意差を認める。(学会6番、16番にて本画像使用)

RBD-嗅覚正常 (健常者と差なし)	
L AMG: -17 -6 -15	
L Hippo: -23 -19 -13	R Hippo: 35 -25 -11
L OFC: -27 21 -14	R OFC: 37 29 -18
-36 20 -14	
RBD-嗅覚不可	
L AMG: -20 -6 -16	R AMG: 21 -4 -15
L Hippo: -19 -17 -16	R Hippo: 34 -18 -14
RBD-嗅覚正常 > RBD-嗅覚不可	
	R Pir: 13 9 -14
L AMG: -17 -6 -14	R AMG: 27 -6 -17
L Hippo: -27 -16 -14	R Hippo: 28 -21 -14
L OFC: -34 21 -14	R OFC: 25 27 -14
	R OFC: 41 31 -14

表1

RBD-嗅覚不可では前頭葉へ投射がみられな

い。眼窩前頭葉は香りの同定、認知を担う部位である。この部分の活動の低下は、香りへの認知の低下を意味する。この結果は前研究においてPD患者で得られた結果と同結果であった(Masaoka et al., Neuroscience Letters, 2008)。RBD-嗅覚不可は5年前よりすでに嗅覚が低下しており、現在PDを発症していた。このことからRBDにおいて嗅覚の認知が不可能である患者においては、PDへ移行するリスクが高いことが予想し得る(図3)。レム睡眠障害と嗅覚低下傾向にある患者においては発症のリスクを考慮する必要があると考えられる。

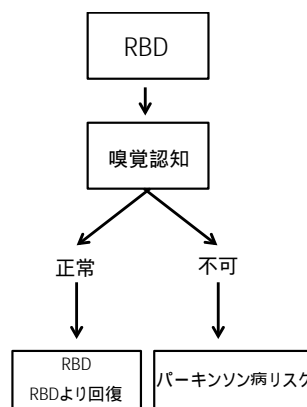


図3 RBDの嗅覚が正常である場合(左矢印)はRBDであるか、RBDより回復。嗅覚認知が不可能な場合(右矢印)はパーキンソン病へのリスクが考えられる。

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9件)

1. Watanabe, K., Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., Izumizaki, M. (2018) Left posterior orbitofrontal cortex is associated with odor-induced autobiographical memory: an fMRI study. *Frontier in Psychology*. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00687 (査読あり)
2. Honma, M., Masaoka, Y., Kuroda T., Futamura A., Shiromaru A., Izumizaki M., Kawamura, M. (2018) Impairment of cross-modality of vision and olfaction in Parkinson's disease. *NEUROLOGY*, 90(11):e977-e9844. (査読あり)
3. Futamura, A., Honma, M., Shiromaru, A., Kuroda, T., Masaoka, Y., Midorikawa, A., Miller, M.W., Kawamura, M., Ono, K.

- (2018) Singular case of the driving instructor: temporal and topographical disorientation. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 1-3, DOI: 10.1111/ncn3.1266. (査読あり)
4. Masaoka, Y., Phillips, A. (2016) Does the occurrence of sleep disorder or deficits in olfaction provide an early indication of neurodegeneration and subsequent dementia? *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 6: 3. DOI: 10.4172/2161-0460.1000232. (査読あり)
 5. 政岡ゆり (2016) 嗅覚障害と筋強直性ジストロフィー (DM1) Olfaction in Neurodegenerative disorders. *Clinical Neuroscience 嗅覚-New horizon*, 34:12, 1371-1373. (査読なし)
 6. 政岡ゆり (2016) 筋強直性ジストロフィー1型の嗅覚障害(特集 筋疾患の認知機能障害) *Brain and Nerve*, 68(2): 145-150. (査読なし)
 7. 吉田正樹, 井田正博, 政岡ゆり, 小岩信義, Jean Louis Stievenart, 吉川輝 (2016) 磁気共鳴画像でとらえる中枢機能, *神経眼科*, 33(4):334-343. (査読なし)
 8. Masaoka, Y., Zalesky, A., Tatsuno, M., Okamoto, S., Yoshida, M., Koiwa, N., Kobayakawa, M., Watanabe, K., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M., Pantelis, C. (2016) Inter- and intra-hemispheric fibers of olfactory and motor areas in Kallmann syndrome with defective corpus callosum. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 7:3. (査読あり)
 9. 政岡ゆり (2015) 香りによる心の表象, *Aroma Research*, 16(4): 61. (査読なし)

〔学会発表〕(計 17 件)

(国内学会)

1. 政岡ゆり 「香りによって思い出す 10 歳までのこころの記憶」第 95 回生理学会企画シンポジウム 政岡ゆり, 西条寿夫(オーガナイザー)情動を賦活する種の記憶:嗅覚と視覚から (高松, 2018)
2. Yoshikawa, A., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Kubota, S., Manabe, R., Ida, M., Izumizaki, M. Relationship between the functional connectivity during resting-state fMRI and cognitive assessment battery in elderly subjects. The annual meeting of the Physiological Society of Japan, Takamatsu, Poster, 2018.
3. Kubota, S., Masaoka, Y., Yoshida, M., Kinno, R., Yoshikawa, A., Manabe, R., Ida, M., Ono, K.,

Izumizaki, M. Amygdala reduction could be an early indication for cognitive impairment in elderly subjects. The annual meeting of the Physiological Society of Japan, Takamatsu, Poster, 2018.

4. 政岡ゆり 「嗅覚、情動、呼吸リズム」第 94 回生理学会企画シンポジウム (オーガナイザー) 味覚と嗅覚におけるモードスイッチングメカニズム (浜松, 2017)
5. 政岡ゆり, 渡辺恵子. 香りによる自伝的記憶, 第 7 回日本情動学会「情動発達と子供の養育環境」富山, 口演発表, 2017.
6. Masaoka, Y., A. Ida., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Kubota, S., Kawamura, M., Ono, K., Izumizaki, M. Sleep disorder or deficit in olfaction provide and early indication of neurodegeneration. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会 宇都宮, ポスター発表, *日本磁気共鳴医学会雑誌* 37(Suppl.):318, 2017.
7. Yoshikawa, A., A. Ida., Yoshida, M., Masaoka, Y., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Watanabe, K., Kubota, S., Izumizaki, M. The influence of physiological noise on default mode network –resting state fMRI study-第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮, ポスター発表, *日本磁気共鳴医学会雑誌* 37(Suppl.):316, 2017.
8. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Respiratory-related neural activities in medulla and limbic system during resting and olfactory states -fMRI study- 第 44 回日本磁気共鳴医学会大, 大宮, ポスター発表, *日本磁気共鳴医学会雑誌* 36(Suppl.):290, 2016.
9. Watanabe, K., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Ida, M., Kawamura, M., Ono, K., Izumizaki, M. Odor induced autographical memory associated with activity in the posterior parts of the brain as well as limbic olfactory areas.

第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮, ポスター発表, 日本磁気共鳴医学会雑誌
36(Suppl.):289, 2016.

10. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Ida, M., Yoshikawa, A., Izumizaki, M. Respiratory synchronized activities in medulla and limbic system during resting state and olfactory stimuli –fMRI study-. Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Sapporo, Poster, 2016.

11. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Ida, M., Watanabe, K., Izumizaki, M. Olfactory brain synchronized with inspiration activities. Annual meeting of Japanese Society of Clinical Neurophysiology. Osaka, Poster, 2015.

12. Masaoka, Y., Ida, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Tatsuno, M., Okamoto, S., Kobayakawa, M., Watanabe, K., Homma, I., Izumizaki, M. Inter- and intra-hemispheric fibers of olfactory and motor areas in a rare case of Kallmann syndrome with defective corpus callosum. Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine, Tokyo, Poster, 2015.

13. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Synchronization between respiratory cycles and olfactory neural activations –EEG and fMRI study- Annual Meeting of the Physiological society of Japan, Kobe, Poster, 2015.

(国際学会)

14. Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., A, Ida., Ono, K., Phillip, A., Izumizaki, M. Olfactory impairment and sleep disorder may provide early indication of neurodegeneration. Annual meeting of the Neuroscience, Washington DC, USA, Poster: OO19, 2017.

15. Yoshikawa, A., Yoshida, M., Masaoka, Y., Koiwa, N., Watanabe, K., A, Ida., Izumizaki, M. Cardiac and respiratory physiological noise

corrections improved resting state functional connectivity in the limbic areas. Annual meeting of the Neuroscience, Washington DC, USA, Poster: SS9, 2017.

16. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Respiratory synchronized activations of olfactory processing in the limbic system. Annual meeting of the Neuroscience, San Diego, USA, Poster: EEE13, 2016.

17. Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Watanabe, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Homma, I., Izumizaki, M. Activities of the medulla and the limbic system synchronized with respiration during olfactory stimuli –fMRI study- 17th International Symposium on Olfaction and Taste, Yokohama, Poster, 2016.

〔 図書 〕 (計 1 件)

政岡 ゆり (2016) 「 香り と 情動 」, 情動 と 呼吸 自律神経 と 呼吸法, 情動学 シリーズ 6, 小野武年 (監修), 69-84, 朝倉書店. (共著)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

政岡 ゆり (MASAOKA, Yuri)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号 : 70398692

(2) 研究分担者

河村 満 (KAWAMURA, Mitsuru)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号 : 20161375

研究分担者

泉崎 雅彦 (IZUMIZAKI, Masahiko)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号 : 20398697

研究分担者

吉田 正樹 (YOSHIDA, Masaki)
慈恵医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 30220677