

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09350

研究課題名(和文) 高齢者、パーキンソン病患者における抑制系回路の加齢および疾患による変化

研究課題名(英文) The inhibitory change using double stimulation somatosensory evoked response in aging and Parkinsonian effects

研究代表者

平山 正昭 (Masaaki, Hirayama)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授

研究者番号：30283435

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)：脳磁図、MRIを用いて、パーキンソン病(PD)患者の痛みに関する研究を行なった。健康人高齢者とPDでの体性感覚誘発脳磁場の測定を行い、反回曲線を測定した。健康人高齢者とPD、若年者の1秒間隔での80msの反回抑制を測定した。被検者には安静仰臥位にて右手首正中神経に電極をあて0.2msの定電流で2回連続刺激を行い電流推定を行った。反回曲線は、若年者と高齢者で1波2波に有意な差が見られた。また、PDと高齢者では1波2波の反応は、1波の抑制が異なっていた。しかし、2波の反応は同様であった。PD患者では加齢に伴う反回抑制の機構の障害が解離していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Somatosensory evoked cerebral magnetic field (SEF) was measured in elderly healthy subjects and PD, and the recurrent curve was measured. Measurement of 80 ms repetitive suppression at one second intervals between healthy elderly and PD and young group was measured. The current was estimated by continuous stimulation twice with a constant current of 0.2 ms. There was a significant difference in the first and second wave between the young and the elderly. In PD and elderly people, the response of the first wave and second wave was different in suppression pattern between elderly group and PD. the recovery function by aging change was less suppression of the first wave in the elder group. On the other hand, recovery of the second wave was facilitated in the senior group. The first and second components are different in recovery function and change by aging. In patients with PD, it was suggested that the disorder of suppression mechanism associated with aging was dissociated.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳磁図 反回抑制 感覚誘発磁界 パーキンソン病 加齢変化

1. 研究開始当初の背景

文科省科学研究助成金(パーキンソン病における痛み認知障害の解明と非運動症状との関連について)にて、パーキンソン病(PD)の痛みなどの感覚障害は、PDの生活の質を低下させる重要な要因であることを報告した。我々は痛覚線維であるA線維を選択的に刺激することで痛み関連電位を解析した。さらに近年認知症で低下すると言われる嗅覚にも有意な相関が見られた。PDにおける痛みの障害は罹病期間や運動障害とともに障害が進行性に悪化することを示した。嗅覚の障害と相関が見られることは、辺縁系障害に関連があると思われた。その際に明らかになったのは、臨床症状としては痛み過敏であっても、そこで生じる痛み関連電位は逆に低値となった。今回痛み関連電位は、痛みの抑制性の電位を反映することが知られるため抑制性の要素を検討した。

2. 研究の目的

中枢性疼痛に関するPDの電気生理学的研究は少なく、A刺激による感覚誘発電位の研究がわずかに見られる程度である。我々も同様にA線維に対する選択的刺激を用いた感覚誘発電位で、痛みの認知と嗅覚認知に関連があることを報告した。PDにおける痛み認知には辺縁系の関与が関連している可能性を示唆している。しかし、一次体性感覚野における感覚誘発電位に関する報告は直接の一次体性感覚野の報告はされているが、感覚の抑制に関する報告は見られない。健常人高齢者とPDでの体性感覚誘発脳磁場(somatosensory evoked magnetic field: SEF)の測定を行い、健常人高齢者とPDにおいてその反応がどのように異なるかを解明する電気刺激の作成を試みた。

3. 研究の方法

測定には全頭型160チャンネル軸型脳磁計(PQ1160C, 横河電機)を用いた。被検者には安静仰臥位にて右手首正中神経に電極をあて0.2msの定電流で2回連続刺激を行い、連続刺激の間隔(interstimulus interval: ISI)は10ms, 20ms, 40ms, 60ms, 80ms, 100ms, 200msとした。記録する刺激には単発刺激も加え、記録に偏りが出ないようにするために各刺激がランダムに起こるようにして、Sample Rateを5000Hzでそれぞれ200回ずつ計1600回測定した。また、刺激と刺激の間隔を十分にとり、直前に行った刺激が次の刺激の記録には影響しないようにした。測定中は被験者が入眠しないように、無声映画を被験者前面に提示した。

測定中における低周波環境磁場雑音の遮断が十分でないと、外部からのノイズを全て遮断することはできない。脳計測では眼球運動、瞬き、筋電図、心電図、商用電源などもノイズとして扱わなければならないので、これらのノイズを除くためにフィルタとして低域遮

断フィルタ(high pass filter)と高域遮断フィルタ(low pass filter)をそれぞれ1Hz、200Hzで使用した。得られた波に加算平均法を用いた。加算平均したものにおいて必要なチャンネル(右手の正中神経刺激では左脳のチャンネル)を選択し、座標位置を合わせてMRI画像と統合させ、電流推定を行った。推定電流の大きさは、各刺激のピーク時間を定め、ピーク時間 \pm 1.0msの推定電流の大きさを平均した値をそれぞれのピーク値とした。そして、単発刺激のピーク値を1としたときの各ISIにおけるピーク値の比を求めた。また、求めた比を用いて若年者と高齢者間でt検定をおこなった。

MRIは3Tのものを用い、T1強調画像を矢状断で192スライス撮像した。画像は、Matlab上で動作するSPM12にVBMツールをアドインして解析した。取り込んだ画像は、灰白質と白質に分割化した後に、灰白質をMNI空間に標準化した。統計では個々人の脳容量を計測し補正を行った。有意差がみられた座標をTalairach clientを用いて同定した。FA画像も矢状断で50スライス撮像した。画像は、Matlab上で動作するSPM12にFAツールをアドインして解析した。さらに、SPM12内にはFAの標準脳がないため、SPM内の標準画像と取り込んだT2強調画像を用いて、標準化し、FAマップの標準化を行った。この操作により個々人での脳の大きさの違いを補正し、多群での統計解析を行えるようにした。標準化されたFAマップは画質が粗いため、Smooth処理により画像を滑らかにし、統計解析を行った。多群間比較における有意差は $P < 0.001$ で行った。有意差がみられた座標をTalairach clientを用いて同定した。

4. 研究成果

加算平均したSEFは刺激の約20ms後に1つ目のピークが現れ(第1波)、刺激の約30ms後に2つ目のピークが出現した(第2波)(図1)。電流の推定位置は、第1波と第2波がほぼ同じ位置に推定されたが、向きは正反対であった(図2)。電流は、単発刺激の電流の大きさRMS(ピーク時間の電流の大きさを平均した値)を1として、各ISIにおける電流の大きさを健常若年者と高齢者に分けて比で求めそれぞれの平均値をグラフにした(図3,4)。若年者と高齢者における第1波、第2波でt検定を $p=0.05$ で行い、第1波ではISI 60ms, 80msにおいて若年群が有意に低く、第2波ではISI 80msと100msにおいて若年群が有意に低かった。健常高齢者とPDでは第1波は若年群に類似した波形を示し、高齢群に比して有意に60ms, 80msで低下した。しかし、第2波では高齢群と類似した波形を示した。

MRIでのVBM、FA解析では、若年と高齢では有意な萎縮は見られなかったが、高齢とPDでは右大脳辺縁葉帯状回灰白質(Brodman area 31)にPDで有意な萎縮が見られた。

図 1

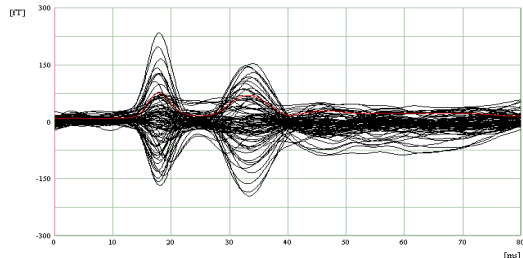


図 2

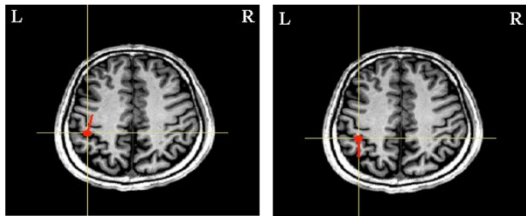


図 3

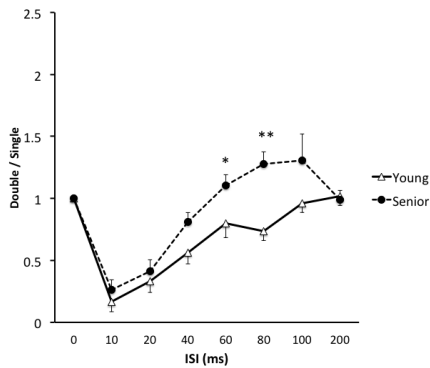
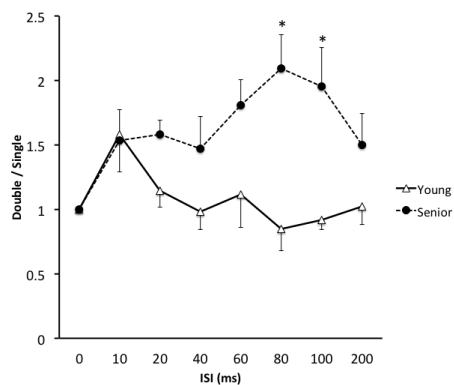


図 4



FA解析では若年と高齢では前頭葉と小脳において高齢で有意な低下が見られた。高齢とPDでは右大脳前頭葉 Sub-Gyral 白質、大脳前頭葉中心傍小葉白質、右大脳前頭葉運動前野・補足運動野、右大脳前頭葉眼窩回にPDで低下がみられた。

考察

今回、第1波とした刺激後約20msに出る波と第2波とした刺激後約30msに出る波はほぼ同じ位置に推定されたが、潜時や回復曲線の形は異なった。これは、第2波が第1波の反応の2次反応であるという可能性は否定できないが、この2波は、ISIにおいて抑制されないことから、第1波と第2波がそれぞれ別の経路で起こった反応である、もしくは

異なる時間分解能をもつニューロンのグループが同じ(近い)ところに位置していることを示唆している。

回復曲線について、20~48歳の被験者においてISIが200ms以下で第1波は抑制されると報告されている。ISIによって、なぜ感覚野の抑制が生じるかは十分に明らかにされていない。しかし、神経細胞には興奮だけでなく、介在ニューロンを介して抑制を生じさせるGABA系ニューロンが存在しており、これらの神経細胞によって感覚は統御されている。今回の結果から、高齢者では一次体性感覚野での反応が連続刺激で低下し、更に80msではむしろ亢進している。これらは、臨床的にも高齢になると痛みを訴えることが中枢の関与も関連している可能性がある。また、脳の細胞組成を考えると、興奮性の神経細胞より抑制性の神経細胞が多く存在する。これらは加齢によって障害されると考えられる。若年者で抑制がみられたが、高齢者では抑制がみられなかった。この原因としては、若年者の方がこの報告と年齢が近かったことが考えられる。高齢者で、ISI 60ms, 80ms, 100msの反応が単発刺激の反応よりも大きくなったのは、若年者では起きるはずの刺激に対する抑制が起きなくなったことが考えられる。この原因には、第1波が発生する経路の物理的なものもしくは機能的なものが考えられるが、MRIの解析で一次体性感覚野に委縮などの有意差が見られなかったことから、原因は物理的なものではなく加齢による機能的なものであると考えられる。また、若年者と高齢者を比較すると、高齢者で両側後部帯状回および左の帯状回で委縮が認められたが、帯状回は体性感覚皮質からも入力を受けているので、これが第1波の抑制がからなくなったことに何らかの影響がある可能性がある。

第2波はISIが20msより小さい場合は抑制されるが、ISIが20ms以上では単発刺激より大きくなると言われている。今回の測定では、若年者のISI 80ms以外で単発刺激よりも大きくなり、これとほぼ一致した。若年者と高齢者で有意差がみられなかったのは、第2波が発生する経路が加齢の影響を受けていないことが考えられる。これは第2波の経路に帯状回が関与していないことを示しているかもしれない。第2波がどのISIでも単発刺激よりも大きくなるのは、IPSPが刺激の抑制のために大きくなったからであると考えられる。

PD患者における低振幅の第1波の200ms以下の電位は回避応答の減少抑制制御に関連している可能性もある。黒質線条体の機能異常はPDにおける200msの減少を及ぼす可能性がある。今回の結果は、PDの結果は若年者に近い値を示した。これはPDではドパミンの減少により感覚閾値が低下するため、痛みに対する感受性が高くなる可能性が考えられる。この現象のために、代償性

に抑制性のニューロンが働いたかもしれない。

一方、第 2 波は ISI が 20ms より小さい場合は抑制されるが、ISI が 20ms 以上では単発刺激より大きくなると言われている。今回の測定では、単発刺激よりも大きくなり、これとほぼ一致した。健常人高齢者と PD で有意差がみられなかったのは、第 2 波が発生する経路が PD による神経変異の影響を受けていないことが考えられる。これは第 2 波の経路に帯状回が関与していないことを示しているかもしれない。第 2 波がどの ISI でも単発刺激よりも大きくなるのは、IPSP が刺激の抑制のために大きくなった可能性が考えられる。PD では、健常人の加齢による感覚制御機能保持変化が異なっていることは、臨床症状としての感覚認知異常に関わっているかもしれない。今後、感覚の左右差と考えられる斜め徴候のある PD 患者での左右差を検討することで今回の生理学的結果と臨床症状を結び付けられると思われる。

PD は、成人発症でほとんどの患者が高齢者である。今回の健常人高齢者と PD の結果の差を踏まえ、今後被験者数を増やし、さらなる病態の解明へと発展させていきたい。

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 64 件)

1. Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Nakamura T, Hirayama M, et al. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. PLoS One 13:e0190072, 2018, 10.1371/journal.pone.0190072, (査読あり)
2. Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Hoshiyama M, et al. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. NeuroImage 169:134-144, 2018, 10.1016/j.neuroimage.2017.12.014, (査読あり)
3. Suzuki M, Nakamura T, Hirayama M, et al. Cardiac parasympathetic dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. J Neurol 264:333-340, 2017, 10.1007/s00415-016-8348-0, (査読あり)
4. Obayashi Y, Uemura JI, Hoshiyama M. Functional inter-cortical connectivity among motor-related cortices during motor imagery: A magnetoencephalographic study. Somatosens Mot Res 34:1-8, 2017, 10.1080/08990220.2016.1257985, (査読あり)
5. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Hirayama M, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. PLoS One 12:e0187307, 2017, 10.1371/journal.pone.0187307, (査読あり)
6. Fujisawa Y, Minato T, Uemura JI, Hoshiyama M, Watanabe H, Hirayama M. Association between changes in visual evoked magnetic fields and non-motor features in Parkinson's disease. Nagoya J Med Sci 79:147-155, 2017, 10.18999/nagjms.79.2.147, (査読あり)
7. Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Watanabe H, Hoshiyama M, et al. Detecting sub-second changes in brain activation patterns during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI. Clin Neurophysiol 129:377-389, 2017, 10.1016/j.clinph.2017.11.018, (査読あり)
8. Okada A, Nakamura T, Suzuki J, Hirayama M, et al. Impaired Pain Processing Correlates with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. Intern Med 55:3113-3118, 2016, 10.2169/internalmedicine.55.7067, (査読あり)
9. Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Hirayama M, et al. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease. Mov Disord 31:1417-1421, 2016, 10.1002/mds.26678, (査読あり)
10. Hirayama M, Tsunoda M, Yamamoto M, et al. Serum tyrosine-to-phenylalanine ratio is low in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 6:423-431, 2016, 10.3233/JPD-150736, (査読あり)
11. Hirayama M, Minato T, Maeda T, Nakamura T, Katsuno M. The efficacy of a novel drug zonisamide in the modulation of oxidative stress in Parkinson's disease. neurology and clinical neuroscience, 2016, 10.1111/ncn3.12103, (査読あり)
12. Watanabe H, Sobue G. Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86:937, 2015, 10.1136/jnnp-2015-310862, (査読あり)
13. Tsunoda M, Hirayama M, Tsuda T, Ohno K. Noninvasive monitoring of plasma

L-dopa concentrations using sweat samples in Parkinson's disease. Clin Chim Acta 442:52-55, 2015, 10.1016/j.cca.2014.12.032, (査読あり)

14. Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Watanabe H, Hirayama M, et al. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86:856-864, 2015, 10.1136/jnnp-2014-308043, (査読あり)
15. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Hirayama M, et al. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. J Neural Transm (Vienna) 122:1663-1672, 2015, 10.1007/s00702-015-1436-y, (査読あり)
16. Goto S, Fujisawa Y, Uemura J, Hoshiyama M, Hirayama M. et al. Disinhibitory shift of recovery curve of somatosensory-evoked response in elderly: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol 126:1228-1233, 2015, 10.1016/j.clinph.2014.09.018, (査読あり)

〔学会発表〕(計 24 件)

1. Masaaki Hirayama, Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease(シンポジウム), Autonomic dysfunction in dementia - overview (シンポジウム), International Society for Autonomic Neuroscience2017,2017.2
2. Tomomi Minato, Yoshiro Fujisawa, Hirokazu Tsuji, Masaaki Hirayama, et al. Two-year prospective study reveals that gut dysbiosis predicts progression of Parkinson's disease, 21th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, 2017年6
3. Yoshiro Fujisawa, Masaaki Hirayama, Sumio Yamada, Minoru Hoshiyama, et al. Observation of changes in aging and Parkinson's disease in the visual stimulus by using the MEG, 第56回日本神経学会学術大会,2015.
4. Tomomi Minato, Yoshiro Fujisawa, Satoru Hasegawa, Masaaki Hirayama, et al. Perception gap for the motor and non-motor symptom between patients with Parkinson's disease and caregivers, 第56回日本神経学会学術大会,2015.

5. Masaaki Hirayama, Yoshiro Fujisawa, Sae Goto, Minoru Hoshiyama, et al. The changes of the visual evoked magnetic field using the magnetoencephalography and its connectivity using MRI in aging and Parkinson's disease, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders,2015.6

〔図書〕(計 0 件)

〔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
<http://square.umin.ac.jp/hirayamalab/hirayamalab/Welcome.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

平山 正昭 (HIRAYAMA, Masaaki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30283435

(2)研究分担者

中村 友彦 (NAKAMURA, Tomohiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00437039
竇珠山 稔 (HOSHIYAMA, Minoru)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30270482

渡辺 宏久 (WATANABE, Hirohisa)
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授
研究者番号：10378177

(3)研究協力者

なし()