

令和元年6月20日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09365

研究課題名(和文)パーキンソン病の簡易画像バイオマーカーの開発

研究課題名(英文)Development of simplified image biomarkers for Parkinson's disease

研究代表者

谷脇 考恭 (Takayuki, Taniwaki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80284496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：安静時機能的MRIを用いて、パーキンソン病特有のバイオマーカー確立を目的とした。高齢健康人22例、パーキンソン病17例、パーキンソン症候群14例(多系統萎縮症6例、進行性核上性麻痺6例、大脳皮質基底核変性症2例)を対象として安静時機能的MRIを撮像した。パーキンソン病では健康者と比較して、デフォルトモードネットワークと前頭眼窩ネットワークとの機能結合低下を認めた。一方、パーキンソン症候群はパーキンソン病と比較して、前部帯状回ネットワーク内、および前部帯状回ネットワークと補足運動野・運動前野ネットワークとの機能結合増加を認め、これらの機能結合変化がバイオマーカーとなることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病は我が国で10万人当たり150人の有病率であり、主要な神経変性疾患である。パーキンソン病はパーキンソニズムのうち約75%を占めるが、約25%は症候性パーキンソニズムで、血管性・薬剤性パーキンソニズムや、変性疾患(進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症)などが含まれる。パーキンソン病は薬物療法が有効であり、予後もかなり改善されてきているが、症候性パーキンソニズムは有効な治療法はなく、特に変性疾患は予後不良であることから、臨床上両者を鑑別することは極めて重要である。この研究成果は基底核運動回路のシステムの理解、パーキンソン病の診断、重症度評価や治療薬開発補助に役立つ。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish biomarkers specific to Parkinson's disease using resting state functional MRI (rs-fMRI). Using 22 healthy elderly people, 17 cases of Parkinson's disease and 14 cases of Parkinson's syndrome (6 cases of multiple system atrophy, 6 cases of progressive supranuclear palsy, 2 cases of cortico-basal syndrome), rs-fMRI was acquired. Parkinson's disease showed a decreased functional connectivity between the default mode network and the frontal orbit network as compared with normal subjects. On the other hand, Parkinson's syndrome showed an increase in functional connectivity within the anterior cingulate network, and between the anterior cingulate network and the supplementary motor area / pre-motor area network compared to Parkinson's disease, and it was revealed that these functional connectivity changes become biomarkers.

研究分野：神経機能画像

キーワード：パーキンソン病 バイオマーカー 機能的MRI

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

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は我が国で10万人当たり150人の有病率であり、主要な神経変性疾患である。パーキンソン病はパーキンソンニズムのうち約75%を占めるが、約25%は症候性パーキンソンニズムである。後者には血管性・薬剤性パーキンソンニズムや、変性疾患(進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症)などが含まれる。パーキンソン病は薬物療法が有効であり、予後もかなり改善されてきているが、症候性パーキンソンニズムは有効な治療法はなく、特に変性疾患は予後不良であることから、臨床上両者を鑑別することは極めて重要である¹⁾。しかしながら、パーキンソン病と症候性パーキンソンニズムの鑑別は、臨床像が典型的であれば容易であるが、非典型例や初期例では困難なことが多い²⁾。そのためパーキンソン病に対する診断バイオマーカーが必要である。

私は以前より、機能的MRI(以下fMRI)を用い、若年健常人において基底核運動回路を活性化させる運動課題を開発し、共分散構造解析(Structural Equation Modeling: 以下SEM)を加えることで基底核運動回路全体の機能変化を、非侵襲的にヒトで解析する方法を、世界で初めて開発した³⁾⁻⁵⁾。この方法をパーキンソン病患者に応用したところ、視床から大脳皮質運動野への機能結合の低下を描出できた⁶⁾。さらに症候性パーキンソンニズム中の変性疾患では、基底核内の機能結合低下も加わることを発見し、パーキンソン病の診断バイオマーカーとなりうることを示した(科学研究費補助金(C)平成24~26年度)。

しかしながら、このfMRIは運動課題を用いたため、運動課題遂行が不良(動作が鈍い)例は正確な測定ができない欠点がある。広く臨床応用するためには課題に左右されない方法で、基底核・視床・大脳皮質運動野の結合を調べる方法が必要である。その候補として安静時fMRI(resting state fMRI)が挙げられる⁷⁾。安静時fMRIがパーキンソン病と症候性パーキンソンニズムの鑑別に役立つかどうかは検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では老年健常者とパーキンソン病患者、症候性パーキンソンニズム患者を対象として安静時fMRIを行い、ICA解析などを用いて各々の群における脳内機能結合を明らかにし、3群を比較検討することで、パーキンソン病と症候性パーキンソンニズムの診断バイオマーカーの確立を目標とした。

3. 研究の方法

対象は高齢健常人22例、パーキンソン病17例、パーキンソン症候群14例(多系統萎縮症6例、進行性核上性麻痺6例、大脳皮質基底核変性症2例)。安静時機能的MRIを撮像した。fMRIは3T(GE社製、Discovery MR 750W)を用い、撮像条件はTR 2sec、TE 30msec、flip angle 80度、1 scan 34スライス、スライス幅4mm、FOV 220mmとした。撮像時間は400秒(200 scan)。データ解析はMricronを用いて、Dicom形式ファイルを4D NIFTIファイルに変換した。次にFSL 5.10(FMRIB Software Library; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>)を用いて位置ずれ補正、スムージング後に、MELODIC(Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components)を用いて、各個人毎にICA(Individual independent component analysis)解析を行った。次にFIX(FMRIB's ICA-based X-noiseifier)を用いて動き・生理学的ノイズを除去した。ついで脳の形を標準脳に合わせて変形した。次にMelodicを用いてグループICA解析を追加し、場所成分と時間成分に区分した。場所成分を用いてdual regressionを行い、安静時ネットワーク内のconnectivity(Within network connectivity)解析を行った。最後にFSL Net解析を行い、安静時ネットワーク間のconnectivity(Between network connectivity)を解析した。

4. 研究成果

(1) 安静時ネットワーク内のconnectivity(Within network connectivity)解析の結果、パーキンソン症候群はパーキンソン病と比較して、前部帯状回ネットワークにおいて

connectivity 増加を認めた (図 1)。

(2) 安静時ネットワーク間の connectivity (Between network connectivity) 解析の結果
ヒエラルギー解析では 15 個の安静時ネットワークが同定された (図 2)。

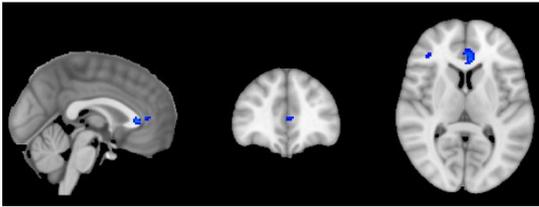


図1 安静時ネットワーク内connectivity解析
パーキンソン症候群>パーキンソン病 ($p = 0.007$)

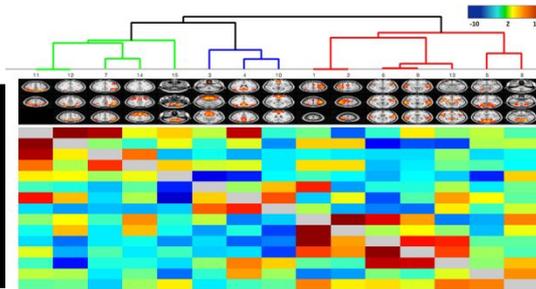


図2 安静時ネットワーク間connectivity解析
ヒエラルギー解析

パーキンソン病では健常者と比較して、デフォルトモードネットワークと前頭眼窩ネットワークとの connectivity 低下を認めた。(図 3)

パーキンソン症候群はパーキンソン病と比較して、前部帯状回ネットワークと補足運動野・運動前野ネットワークとの connectivity 増加を認めた (図 4)。

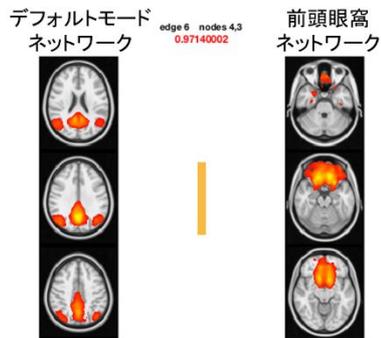


図3 安静時ネットワーク間connectivity解析
健常者>パーキンソン病 ($p = 0.029$)

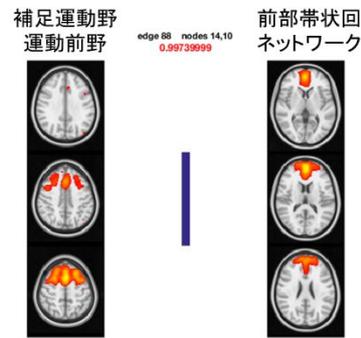


図4 安静時ネットワーク間connectivity解析
パーキンソン症候群>パーキンソン病 ($p = 0.0026$)

前頭眼窩野は報酬系に關与し⁸⁾、うつやアンヘドニアなどで障害される⁹⁾。パーキンソン病ではうつやアンヘドニアは多く、その影響を反映していると考えられる。

前部帯状回は補足運動野・運動前野に入出力があり、行動モニタリング¹⁰⁾や報酬に基づく行動調節¹¹⁾に關連している。症候性パーキンソニズムではパーキンソン病と比較して、このネットワークの障害が軽度であることが推測された。

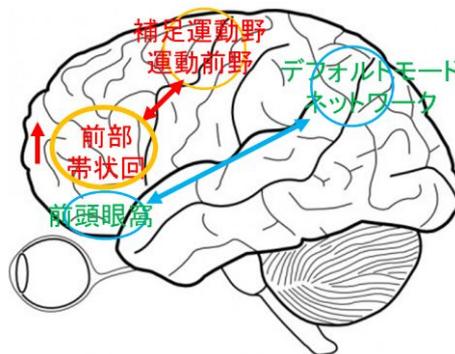


図5 安静時ネットワーク解析のまとめ

以上の安静時機能的 MRI の研究より、デフォルトモードネットワークと前頭眼窩野ネットワークとの機能結合増加がパーキンソン病のバイオマーカーとなり、前部帯状回ネットワークと補足運動野・運動前野ネットワークとの機能結合増加が、症候性パーキンソニズムのバイオマーカーとなることが判明した。(図 5)

引用文献

- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*. 58, 2002, 575-580.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 12, 1997, 133-147.
- Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J, Tobimatsu S. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*. 23, 2003,3432-3438.
- Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S. Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: different activation patterns between self-initiated and externally triggered movements. *Neuroimage*. 31, 2006,745-753.
- Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto K, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S. Age-related alterations of the functional interactions within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo. *NeuroImage*. 36, 2007,1263-1276.
- Taniwaki T, Yoshiura T, Ogata K, Togao O, Yamashita K, Kida H, Miura S, Kira J, Tobimatsu S. Disrupted connectivity of motor loops in Parkinson's disease during self-initiated but not externally-triggered movements. *Brain Research* 1512, 2013, 45-59.
- Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol. Sci*. 32, 2011, 773-785.
- Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 199(3), 2008, 457-4
- Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*. 169(7), 2012, 693-703.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Sander Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 306(5695), 2004, 443-7.
- Shima K, Tanji J. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science*. 1998, 282(5392), 1335-8.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- Sano K, Miura S, Fujiwara T, Fujioka R, Yorita A, Noda K, Kida H, Azuma K, Kaieda S, Yamamoto K, Taniwaki T, Fukumaki Y, Shibata H. A novel missense mutation of *RYR1* in familial idiopathic hyper CK-emia. *J Neurol Sci*. 2015 Sep 15;356(1-2):142-7. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.035.
- Miura S, Morikawa T, Fujioka R, Kosaka K, Yamada K, Hattori G, Motomura M, Taniwaki T, Shibata H. A novel frameshift mutation of *DDHD1* in a Japanese patient with autosomal recessive spastic paraplegia. *Eur J Med Genet*. 2016 Aug;59(8):413-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.05.010.

Miura S, Fujioka R, Taniwaki T. Essential Tremor with Aspartic Acidemia. Kurume Med J. 2017 May 8;63(3.4):81-84. doi: 10.2739/kurumemedj.MS00015.

Miura S, Morikawa T, Fujioka R, Noda K, Kosaka K, Taniwaki T, Shibata H. A novel missense variant (Gln220Arg) of GNB4 encoding guanine nucleotide-binding protein, subunit beta-4 in a Japanese family with autosomal dominant motor and sensory neuropathy. Eur J Med Genet. 2017 Sep;60(9):474-478. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.06.006.

Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai KI, Taniwaki T, Yamashita Y, Matsuishi T. Pathogenesis of Lethal Aspiration Pneumonia in Mecp2-null Mouse Model for Rett Syndrome. Sci Rep. 2017 Sep 20;7(1):12032. doi: 10.1038/s41598-017-12293-8.

Miura S, Kosaka K, Fujioka R, Uchiyama Y, Shimojo T, Morikawa T, Irie A, Taniwaki T, Shibata H. Spinocerebellar ataxia 27 with a novel nonsense variant (Lys177X) in FGF14. Eur J Med Genet. 2019 Mar;62(3):172-176. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.005.

Kamada T, Miura S, Kida H, Irie KI, Yamanishi Y, Hoshino T, Taniwaki T. MIBG myocardial scintigraphy in progressive supranuclear palsy. J Neurol Sci. 2019 Jan 15;396:3-7. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.019.

Miura S, Kosaka K, Nomura T, Nagata S, Shimojo T, Morikawa T, Fujioka R, Harada M, Taniwaki T, Shibata H. TDRKH is a candidate gene for an autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy. Eur J Med Genet. 2018 Nov 30. pii: S1769-7212(18)30337-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.11.028.

Kamada T, Miura S, Harada M, Irie A, Kikuchi S, Taniwaki T, Kurata S, Uchiyama Y, Takahashi T. Bilateral cingulate cortices lesions in two autoantibodies directed against MOG (MOG-Ab)-positive patients. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jan 23;29:108-110. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.035.

〔学会発表〕(計 1 件)

Yorita A, Kawayama T, Kinoshita T, Oda H, Tokunaga Y, Sakazaki Y, Hoshino T, Taniwaki T. Resting-state networks associated with sensory perception of dyspnea induced by effort breath. Society for Neuroscience 2018. 2018.11.4 (San Diego, USA)

〔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

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。