

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19984

研究課題名(和文) 光脳機能イメージングによるパーキンソン病に対する脳深部刺激療法効果発現機序の解明

研究課題名(英文) Investigation on mechanisms of action of deep brain stimulation therapy for Parkinson's disease using near infrared spectroscopy

研究代表者

森下 登史(Morishita, Takashi)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20750756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では、パーキンソン病に対して脳深部刺激療法という治療法がどのように影響を与えるかを明らかにすることを目的として、NIRS(ニルス)という近赤外光を用いた装置を用いて治療前後の脳活動状態を計測しました。結果として、脳深部刺激療法がパーキンソン病によって障害された体の動きを改善するだけでなく、脳を活性化させていることが明らかになりました。

研究成果の概要(英文)：In this study, we measured cortical activities in the brain of Parkinson's disease (PD) patients before and after deep brain stimulation (DBS) therapy using Near Infrared Spectroscopy (NIRS). Our NIRS study showed increased cortical activities as well as improvement of PD symptoms. This study sheds light on the mechanisms of DBS therapy for PD, and contributes to the development of new therapy.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 脳可塑性 脳神経活動 NIRS

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は神経伝達物質であるドーパミンが欠乏し、脳基底核および関連する脳神経回路内の活動に異常を起こすことで寡動(体の動きの遅さ)や固縮(体の固さ)といった症状を引き起こす。本疾患は時間の経過とともに症状が進行してゆくことが知られている。そのため、パーキンソン病の進行期では内服薬だけの治療には限界が生じるため、脳深部刺激療法が治療に用いられることがある。これは、脳深部(特に基底核部)に電極を留置し、体内に埋め込んだ刺激装置より持続的に電流を流すことで脳神経回路内の異常活動を制御しようとする治療法である。ただし、脳深部刺激療法がどのように脳神経回路内のネットワークに影響を及ぼすかについては依然として不明な部分が多い。

脳神経ネットワークを調べる手法は数多く存在するが、脳神経活動状態の観点から調べる手法として、functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) や positron emission tomography (PET)、そして near infrared spectroscopy (NIRS) がある。これらの手法にはそれぞれの利点と欠点がある。まず、磁場を用いた検査方法である MRI 撮影では、頭蓋内電極によるアーチファクトや磁場の影響による発熱などの安全面の問題が生じるため、MRI を行うことは体内に金属を埋め込まれた患者においては困難となる。PET 検査は磁場を使用しないものの、パーキンソン病に対しては保険適応がなく、非常に高価な薬剤を必要とする。一方で、NIRS は近赤外光を利用するため、安全かつ簡便に脳活動を計測することができる。

NIRS は脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxyhemoglobin: HBO) 濃度や脱酸素ヘモグロビン (deoxyhemoglobin: HHO) 濃度の変化を計測する機器であり、近赤外光を用いるために脳深部刺激電極などの金属による影響を受けずに脳活動変化を計測することができる。特に、多チャンネル型の NIRS は比較的高い空間解像度を有していることから functional MRI (fMRI) になぞらえ functional NIRS (fNIRS) と呼ばれている。国内外において、過去に NIRS を用いて脳深部刺激療法の脳への影響を調べた研究は日本大学のグループ(酒谷ら)によって行われたもの以外にはなかった。そこで、本研究ではパーキンソン病患者における脳深部刺激療法前後での脳活動変化を計測し、脳深部刺激療法による脳神経ネットワークへの影響を明らかにすることとした。

ここでは、主にパーキンソン病への脳深部刺激療法の効果を脳活動の観点から明らかにした研究について記す。

2. 研究の目的

上述の通り、本研究の目的はパーキンソン

病患者を対象に薬物および脳深部刺激療法が脳の活動に与える影響を、NIRS 機器を用いて局所脳血流の変化から明らかにすることとした。

NIRS を用いた実験では、脳表面(皮質)の活動記録が可能である。脳深部に存在する基底核と脳表の皮質の間にはネットワークが形成されている。そのため、近年の電気生理学的研究から脳基底核の電気刺激によって脳皮質の状態変化を起こすと報告されていることより、この脳皮質活動変化を同様に NIRS で捉えることができると仮説を立てた。

3. 研究の方法

パーキンソン病に対する脳深部刺激療法では、脳内の刺激部位として視床下核もしくは淡蒼球内節が選択される。本研究では、後者の淡蒼球内節内に電極を留置した患者を集め、その治療効果と脳活動の変化を調べた。脳の片側に電極の植込みをした6人(男性2名、女性4名; 右利き5名、左利き1名)の患者を対象とした。手術をした側は右半球1例で左半球5例だった。平均年齢は 66.8 ± 4.0 歳で平均罹病期間は 12.2 ± 7.6 年だった。

脳深部刺激療法の効果判定のため、術前と術後一ヶ月および半年の時点で抗パーキンソン病薬を12時間以上内服していない状態にて Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score を用いて臨床評価を行った。この臨床評価スケールは108点満点で重症度を表すもので、点数が高いほど重症であることを示している。UPDRS motor score は術前 48.5 ± 11.1 だったのに対し、術後一ヶ月と半年では 23.0 ± 9.8 ($p < 0.05$) と 26.0 ± 16.2 ($p < 0.05$) であり、治療によって有意な症状改善効果が認められた。

術前と手術後1ヶ月の時点で fNIRS 機器 (FOIRE-3000, 島津製作所製) を用いて脳活動を計測した。fNIRS のプローブを左右それぞれ16極(吸光プローブ8極と光源プローブ8極)ずつ計32極を配置した。これらのプローブにより、左右24チャンネルずつの脳マッピングを行った。fNIRS 実験では手術側脳半球の反対側の手の掌握運動と安静を繰り返すブロックデザインという手法を用いた。この手法によって安静時と運動課題遂行時の脳皮質 HBO 濃度の差が明確になると同時に、課題遂行時の活動を数値化することができる。

症例ごとの解析では MRI 画像から作成した脳三次元画像上での HBO/HHO の経時の変化を NIRS 機器に備え付けのソフトウェアを使用して解析した。集団解析には NIRS-SPM (KAIST, South Korea) というソフトウェアを使用した。fNIRS 実験の結果、

課題遂行時に脳深部刺激療法を受けた側の脳半球前頭葉の HBO 濃度上昇が起きていることが明らかとなった(図 1)。特に運動野において術前よりも脳活動の活性化が認められた。HBO 濃度については得に変化を認めなかった。この結果は個人解析および集団解析の双方で同様に認められ、臨床的な症状改善に関係しているものと考えられた。

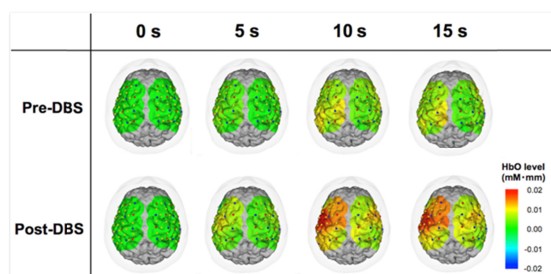


図 1. 代表症例における手術前後の課題遂行時脳活動状態比較。脳を上から見た図を示しており、各脳画像の左側が手術を行った側である。赤になるほど脳活動が上昇していることを示すが、術後 (Post-DBS) は課題遂行開始から 10～15 秒時点での脳活動が術前 (Pre-DBS) よりも上昇していることが画像からわかる。

4. 研究成果

本研究では、運動に関連した脳活動が脳深部刺激療法によって変化することが NIRS 機器を用いた実験によって明らかとなった。脳深部刺激療法は脳皮質を含む神経回路活動に影響を与えたと考えられた。また、神経血管カップリングによる脳皮質 HBO 濃度変化はパーキンソン病の重症度を客観的に捉える指標となり得る可能性がある。今後は、症例を積み重ねて本研究による知見の再現性を確認しつつ、脳波データなどの研究手法を用いて多面的に検証を行う予定である。

この研究内容は英文査読付の国際誌に掲載された(雑誌論文リスト 6)。また、パーキンソン病患者を対象とした本課題に付随し、NIRS を用いた研究手法を洗練させる研究も同時に遂行した。上述の研究では、NIRS-SPM というフリーソフトウェアを使用して解析を行った、この方法ではカラーリングによる定性的な結果解釈のみが可能だったが、脳卒中患者のリハビリテーション治療前後での脳活動変化を計測する研究を通じ、NIRS を用いた計測結果の解析を洗練させることができた(雑誌論文リスト 1, 3)。具体的には、計測機器の各チャンネルにおける活動変化の比較や、統計学的な患者への介入前後での比較などが行えるようになった。本報告書作成時現在、対象患者数を増やすと同時に半年以上の長期的な治療継続による脳活動変化によるデータをとりまとめて報告する準備を進めている。さらに、本研究課題を通じてパーキンソン病に対する新たな脳深

部刺激療法の提案を行い、査読付の国際誌に発表した(雑誌論文リスト 2)。

上記研究結果については、国際誌への投稿や発表のみならず、学会発表を通じての外部への報告が行われた。

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 8 件)

1. Saita K, Morishita T (Corresponding Author), Arima H, Hyakutake K, Ogata T, Yagi K, Shiota E, Inoue T. Biofeedback effect of hybrid assistive limb in stroke rehabilitation: A proof of concept study using functional near infrared spectroscopy. *Plos One* (査読有), 13(1), e0191361, 2018
2. Morishita T and Inoue T. Need for Multiple Biomarkers to Adjust Parameters of Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neural Regeneration Research* (査読有), 12, 747-748, 2017
3. Saita K, Morishita T (Corresponding Author), Hyakutake K, Fukuda H, Shiota E, Sankai Y, Inoue T. Combined therapy of botulinum toxin A and Single joint type of hybrid assistive limb for upper limb disability in spastic hemiplegia. *Journal of the Neurological Sciences* (査読有), 373, 182-187, 2017
4. Morishita T, Higuchi M, Tsuboi Y, Samura K, Inoue T. Delayed Onset Eye Opening Apraxia due to Progression of Brain Atrophy following Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: A Case Report. *NMC Case Report Journal* (査読有), 4(1), 1-3, 2017
5. Morishita T, Higuchi M, Saita K, Tsuboi Y, Abe H, Inoue T. Changes in Motor-related Cortical Activity Following Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Detected by Functional Near Infrared Spectroscopy: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience* (査読有), Dec 12;10:629, 2016
6. Morishita T and Inoue T. Brain Stimulation Therapy for Central Post-Stroke Pain from a Perspective of Interhemispheric Neural Network Remodeling. *Frontiers in Human Neuroscience* (査読有), 10:166, 2016
7. Morishita T, Tsuboi Y, Higuchi M, Inoue T. Is One Large Target Better Than Two? *Journal of Neurosurgery* (査読有), 123(5), 1349, 2015.
8. Morishita T, Hyakutake K, Saita K, Takahara M, Shiota E, Inoue T. Pain Reduction Associated with Improved Functional Interhemispheric Balance Following Transcranial Direct Current Stimulation for Post-Stroke Central Pain: A Case Study.

研究者番号:

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 森下登史, 八木謙次, 安部洋, 井上亨. 視床中間腹側核と赤核視床路の可視化による振戦に対する直接的ターゲティング法の精度検証. 第 57 回日本定位・機能神経外科学会. 2018 年 1 月 19-20 日
2. Morishita T, Higuchi M, Saita K, Tsuboi Y, Abe H, Yamada S, Muratani H, Inoue T. Dynamic Motor-related Cortical Activity Following Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Functional Near Infrared Spectroscopy Study INS 13th World Congress. Edinburgh. 2017
3. 森下登史, 樋口正晃, 齊田和哉, 坪井義夫, 安部洋, 井上亨. 多チャンネル型 NIRS を用いたパーキンソン病に対する脳深部刺激による運動関連脳活動変化の計測. 第 56 回日本定位・機能神経外科学会. 2017 年 1 月 27-28 日
4. 森下登史, 樋口正晃, 左村和宏, 坪井義夫, 井上亨. パーキンソン病患者に対する片側脳深部刺激の効果と安全性. 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会. 2016 年 9 月 29-10 月 1 日
5. 森下登史, 樋口正晃, 坪井義夫, 左村和宏, 井上亨. 視床下核刺激による非運動症状出現と解剖学的電極埋設部位との関係. 第 55 回日本定位・機能神経外科学会. 2016 年 1 月 23 日

(4) 研究協力者

()

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://fu-functionalrecovery.com/work.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森下 登史 (MORISHITA, Takashi)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号: 20750756

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()