

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09793

研究課題名(和文)パーキンソン病における包括的脳機能画像探索研究

研究課題名(英文)Systematic brain search of Parkinson's Disease with functional neuroimaging

研究代表者

平野 成樹 (HIRANO, SHIGEKI)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60375756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病の運動障害に対して、両側視床下核深部脳刺激療法を用いるが、術後に描画障害が出現しうることを見いだした。脳血流画像を用いると、前部帯状回が関与している可能性が見いだされ、辺縁系神経回路異常が描画機能障害と関与している可能性があると考えられた。また、健常者でのドパミントランスポーターイメージを用いた研究では、基底核の中でも尾状核ドパミン神経系が認知機能、特に言語機能と関連することが分かった。パーキンソン病における語流暢性障害と尾状核ドパミン神経系が関わっている可能性を示唆する結果であると考えられる。

以上より、神経機能画像を用いて、パーキンソン病の認知機能障害の病態の一部を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行期パーキンソン病の運動障害に対して行われる両側視床下核深部脳刺激療法において、術後約半数の方に描画障害が認められることが分かった。描画機能の障害の長期的予後を今後調査していく必要がある。健常者での尾状核ドパミン神経活動は、年齢の影響を除いても、言語機能と関連していることが分かった。尾状核ドパミン神経は正常な加齢においても次第に低下していくため、加齢やパーキンソン病にて認められる言語表出困難は尾状核ドパミン神経機能の低下が原因の一つである可能性がある。機能画像を用いて、認知機能障害の一面を解明することができた。

研究成果の概要(英文)：We have reported that drawing disability may develop after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery about half of patients with Parkinson's disease (PD). By using perfusion neuroimage, anterior cingulate cortex was specifically reduced in those who exhibited drawing difficulties which may indicate the involvement of the limbic circuits of PD after surgery. Dopamine transporter imaging was performed in 30 healthy volunteers and showed that verbal intelligence quotient correlate with caudate dopaminergic function. This result may partly explains why elder people, as well as PD patients experience difficulty in verbal fluency. These neuroimaging findings further explain the pathophysiological basis of cognitive symptoms of patients with PD.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：パーキンソン病 脳血流 ドパミン 認知機能 線条体 前頭葉

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は黒質線条体ドパミン神経系の神経変性によって主に運動障害を生じる神経変性疾患である。一方、正常の加齢においても黒質線条体神経系は10年に約6%ずつ減少していくことが知られている。近年パーキンソン病は運動症状に帯する治療が発展したこともあり、経過が長期にわたるようになった。そのため、運動症状以外の非運動症状が出現することが知られるようになり、パーキンソン病患者の生活の質を低下させる一因となっている。非運動症状の中でも認知機能障害約30%に認められ、注意機能、遂行機能、言語機能、視空間認知機能、記憶などの障害が特徴とされ、強く生活障害に影響を与える[1]。パーキンソン病における認知機能障害の一因として大脳コリン神経系障害によって説明できることをポジトロン断層法(PET)を用いて解明した[2]が、その病態は多様である。

2. 研究の目的

本報告は2つの研究から成り立っている。

【研究1】[3]

パーキンソン病の運動障害に対する治療として確立している両側視床下核脳深部刺激療法があるが、術後に認知機能障害を認めることがある。この病態を解明するために、脳血流画像と神経心理検査を術前と術後3~6ヶ月後に施行し、それらの変化を明らかにすることである。

【研究2】[4]

認知機能障害の一因としてドパミン神経障害の可能性があるため、健常者におけるドパミン神経機能をドパミントランスポーター画像と詳細な神経心理検査を行い、生理的な線条体ドパミン神経機能がどのように認知機能に影響を与えているのかを明らかにすることである。

これらの機能画像を用いた研究にて、パーキンソン病の認知機能障害の病態理解を深めることである。

3. 研究の方法

【研究1】[3]

両側視床下核脳深部刺激を受けるパーキンソン病患者21例に対して、術前と術後3~6ヶ月後に脳血流画像検査と神経心理検査を行った。脳血流画像としては、 $[^{123}\text{I}]$ -iodoamphetamine ($[^{123}\text{I}]$ IMP) SPECTを、12時間内服薬を中断して安静時の下、撮像した。脳血流画像は17名の健常者に対して撮像した画像を対象として用いた。神経心理検査として、mini-mental state examination (MMSE)、frontal assessment battery (FAB)、Western失語症検査(WAB)を、運動症状が最も少ない状態で施行した。

脳血流画像はstatistical parametric mapping 8とMatlab 7.1を用いて、SPECT標準画像に非線形的空間的標準化を行い、空間的平滑化を行うことで統計的群間比較を可能にした。統計的閾値としてpeak-level: $P < 0.001$, cluster-level: $P < 0.05$ を多重比較補正なしで用いた。

【研究2】[4]

30名の健常者を対象に黒質線条体ドパミン神経機能を反映する線条体ドパミントランスポーターを評価できる $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECTと脳構造を評価する目的で脳MRIを撮像した。Wechsler成人知能評価スケール第3版(WAIS-III)を認知機能を評価し、MMSEとBeck抑うつ評価スケールを用いて、認知症とうつ病を除外した。 $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECTも認知機能も加齢の影響を受けて、低下するため、まず年齢の影響を排除するために、両者とも年齢で補正し、前者は250例の健常データベースを用いた線条体ドパミントランスポーター特異的結合率(SBR)と後者は年齢補正した知能指数(IQ)を用いた。その後年齢非補正にて、脳MRI上の線条体上に尾状核、被殻前部、被殻後部を左右6カ所と後頭葉に参照領域として関心領域を設定し、線条体後頭葉比(SOR)を算出し、WAIS-IIIの下位項目と多重回帰分析を行った。本検定で有意であった項目について更にパス解析にて年齢、線条体ドパミントランスポーター活性、認知機能との関係性を調査した。統計検定はSPSS24を用い、false discovery rateにて多重比較補正し、 $P < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

【研究1】[3]

21例のパーキンソン病(平均年齢:66.4 [5.7]歳、平均罹病期間:12.1 [2.5]年 [SD])で】全例運動合併症を有し両側視床下核脳深部刺激療法の適応となる症例を対象とした。オフ時の運動症状が改善し、MMSEは術後変化なかった。言語機能評価ではWAB描画機能以外は変化なかった。21例11例(52.4%)にてWAB描画機能で術後1点以上の増悪を認めた。描画機能低下したパーキンソン病群では術前後で前部帯状回と前頭前野において血流低下し、frontal assessment batteryの低下を認めたが、描画機能が低下しなかったパーキンソン病群では、術後にこのようあn変化を認めなかった。パーキンソン病において、両側視床下核脳深部刺激療法後に描画機能が低下する一群があり、帯状回-前頭葉神経系システムの異常が関与していると考えられた。

【研究2】 [4]

年齢補正のない、線条体ドパミントランスポーター結合率(SOR)は、尾状核、被殻ともに年齢と負の相関を認めた($R < -0.41$, $P < 0.03$)。神経心理学的検査で年齢と相関を認めたのは、WAIS-III 下位項目では、符号、積木模様、行列推理、絵画配列、符号探し、加えて frontal assessment battery に認められた。年齢補正後左右線条体平均ドパミントランスポーター結合率(SBR)は総IQ、言語性IQ、言語理解と正の相関を認めた($R > 0.5$, $P < 0.05$)。年齢非補正線条体ドパミントランスポーター結合率(SOR)は多重回帰分析にて、右尾状核と絵画完成、符号、左尾状核と類似、左右被殻前部と左被殻後部は符号課題と相関を認めた。パス解析を行うと、その内、符号課題の有意差を認めず、右尾状核と絵画完成、左尾状核と類似課題との間で有意差を認めた。

以上研究2の結果をまとめると、健常者の線条体ドパミントランスポーター結合率は言語性認知機能と相関をしめし、年齢の影響を受けていなかった。つまり、同年代の健常人の中で、線条体ドパミントランスポーター結合率の変動性は個々の言語認知機能と関連があり、線条体の中でも特に尾状核が関連していると考えられた。これは線条体ドパミン神経脱落を主徴とするパーキンソン病患者に認められる認知機能障害のうち、言語機能低下は特に尾状核ドパミン神経障害と関連しているものと考えられた。

[参考文献]

- [1] Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D. (2011) MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Critical Review of PD-MCI. *Mov Disord*;26:1814-1824
- [2] Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushi K, Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T. (2009) Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*. 73, 273-8.
- [3] Furukawa S, Hirano S, Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Yamanaka Y, Nakano Y, Ishikawa A, Kojima K, Abe M, Uji Y, Higuchi Y, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Decline in drawing ability and cerebral perfusion in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:60-66
- [4] Li H, Hirano S, Furukawa S, Nakano Y, Kojima K, Ishikawa A, Tai H, Horikoshi T, Iimori T, Uno T, Matsuda H, Kuwabara S. The Relationship Between the Striatal Dopaminergic Neuronal and Cognitive Function With Aging. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:41.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Furukawa Shogo, Hirano Shigeki, Yamamoto Tatsuya, Asahina Masato, Uchiyama Tomoyuki, Yamanaka Yoshitaka, Nakano Yoshikazu, Ishikawa Ai, Kojima Kazuho, Abe Midori, Uji Yuriko, Higuchi Yoshinori, Horikoshi Takuro, Uno Takashi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Decline in drawing ability and cerebral perfusion in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 60～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2019.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Hongliang, Hirano Shigeki, Furukawa Shogo, Nakano Yoshikazu, Kojima Kazuho, Ishikawa Ai, Tai Hong, Horikoshi Takuro, Iimori Takashi, Uno Takashi, Matsuda Hiroshi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 The Relationship Between the Striatal Dopaminergic Neuronal and Cognitive Function With Aging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 41～41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2020.00041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirano Shigeki	4. 巻 8
2. 論文標題 Functional neuroimaging evidence supporting the dual syndrome hypothesis of cognitive impairment in Lewy body disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hongliang Li, Shigeki Hirano, Shougo Furukawa, Kazuho Kojima, Keisuke Shimizu, Yoshikazu Nakano, Hong Tai, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Takashi Iimori, Hiroshi Matsuda, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 The relationship between striatal dopamine transporter and cognitive function in healthy subjects
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hongliang Li, Shigeki Hirano, Shougo Furakawa, Kazuho Kojima, Keisuke Shimizu, Yoshikazu Nakano, Hong Tai, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Takashi Iimori, Hiroshi Matsuda, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Cognition related to striatal dopaminergic function in healthy subjects. In consideration to aging
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲野義和、平野成樹、小島一步、李洪亮、石川愛、櫻井透、Tai Hong、桑原聡
2. 発表標題 パーキンソン症候群における脳血流SPECT画像およびDATSPECT画像を用いた前頭葉線条体連関の診断能
3. 学会等名 第11回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野成樹、仲野義和、石川愛、清水啓介、小島一步、李洪亮、櫻井透、劉韋水、山中義崇、山本達也、桑原 聡
2. 発表標題 脳血流SPECTを用いたパーキンソン病の抑うつ症状に関与する機能解剖探索
3. 学会等名 第11回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野成樹
2. 発表標題 脳血流画像を馬鹿にするものは臨床診断に泣く！
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	仲野 義和 (Nakano Yoshikazu)	済生会習志野病院・脳神経内科・医員	
研究協力者	古川 彰吾 (Furukawa Shogo)	成田日赤病院・脳神経内科・医長	
研究協力者	李 洪亮 (Li Honglian)	千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学・医学博士	2020年3月卒業