

令和元年5月27日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16117

研究課題名(和文)多系統萎縮症の認知機能における神経ネットワーク基盤の解明

研究課題名(英文)Brain network in cognitive decline of multiple system atrophy

研究代表者

原 一洋(Hara, Kazuhiro)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80748369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)は小脳系、錐体外路系、自律神経系を経過中に様々な程度で認める孤発性神経変性疾患である。一方多系統萎縮症(MSA)ではDSM-IVの基準に該当する認知症はセカンドコンセンサスにおいて支持しない項目に入っている。しかしながらMSAでも高次脳機能障害を呈し認知症に相当する症例が少なくないことが分かっている。ただ原因ははっきりしていない。そこで研究代表者はMSAにおける機能的神経回路解析を行った。今回の研究により小脳と前頭前野および小脳と辺縁系の機能的結合の減弱がMSAにおける高次脳機能障害に関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の頭部MRIにおける結果と以前研究代表者が報告した結果から多系統萎縮症の高次脳機能障害は、単一の解剖学的領域の病変では説明できず前頭前野/前方帯状回から同領域近傍に位置する脳梁、更に小脳と前頭前野および小脳と辺縁系の機能的結合の減弱が高次脳機能の低下が複数関連している可能性が示唆された。この結果より多系統萎縮症の認知機能における薬剤効果判定に使用される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：MSA is a sporadic neurodegenerative disease characterized by cerebellar ataxia, parkinsonism, and autonomic failure to various degrees during the course of the illness. Although dementia that fulfills the criteria set DSM-IV is not a supporting feature, it has been widely recognized that patients with MSA often present significant declines. However the background of cognitive impairment in MSA patients remains unclear. So I examined the association between cerebellar atrophy and functional connectivities related to cognitive performances in patients with MSA.

I examined the association between cerebellar atrophy and functional connectivities related to cognitive performances in patients with MSA. My study indicates that the cognitive deficits in MSA may be driven by decreased cerebello-prefrontal and cerebello-amygdaloid functional connections.

研究分野：神経変性疾患の画像研究

キーワード：多系統萎縮症 認知機能障害 頭部MRI 神経回路解析

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

### 1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症(MSA)では DSM-IV の基準に該当する認知症はセカンドコンセンサスにおいて支持しない項目に入っている。しかしながら MSA でも高次脳機能障害を呈し認知症に相当する症例が少なくないことが最近の研究で明らかとなっている。一方研究代表者は、拡散強調画像における主要な白質線維の異方性や当方性拡散などを統計学的に評価出来る Tract-Based Spatial Statistics(TBSS)を用い、MSA における高次脳機能変化と白質神経回路との関係を検討した。その結果として高次脳機能低下を認める MSA は、健常者と比較し大脳白質の神経回路に広範な異常を呈し、高次脳機能低下を認めない MSA との比較で、脳梁腹側の異方性の低下を示し、同部位は高次脳機能スコアの低下と相関していたことを報告している。ただし脳梁腹側の FA 値の低下は、脳梁自体の病変であるのか、脳梁と結合のある白質線維の病変であるのか、また灰白質の病変であるのかは結論が出ていない。しかしながら大脳のネットワークの障害が MSA の高次脳機能低下に影響していることを示す所見であると考えていた。

一方、MSA で小脳病変は必発だが小脳病変に伴い遂行機能障害や視空間認知障害や言語障害などの高次脳機能障害を呈することが明らかとなっており、cerebellar cognitive affective syndrome として注目されている。更にコンピューターの技術的進歩により頭部 MRI 研究の研究は日進月歩で進んでおり特に機能的 MRI の解析ではデフォルトモードネットワーク、セイリアンスネットワーク、遂行機能ネットワーク、言語ネットワークでそれぞれ固有の小脳領域が分布していることが明らかとなっている。そこで今回研究代表者は機能的ネットワーク解析を使って、MSA における小脳関連ネットワークと高次脳機能障害との関係について検討を行った。

### 2. 研究の目的

多系統萎縮症 (MSA)のセカンドコンセンサス において DSM-IV の基準に該当する認知症は支持しない項目に入っている。しかしながら MSA で早期から高次脳機能障害を呈し認知症に相当する症例も少なくないことが最近の研究で明らかとなっている。一方 MSA において小脳病変は珍しくないが小脳病変に伴い遂行機能障害や視空間認知障害や言語障害などの認知機能障害を呈することが明らかとなっており、cerebellar cognitive affective syndrome として注目されている。更に最近のコンピューターの技術的進歩により頭部 MRI 研究の研究は日進月歩で進んでいる。特に機能的 MRI の解析ではデフォルトモードネットワーク、セイリアンスネットワーク、遂行機能ネットワーク、言語ネットワークでそれぞれ固有の小脳領域が分布していることが明らかとなっている。研究代表者は以前、解剖学的ネットワーク解析にて左脳梁が認知機能障害の原因であることを報告しているが、今回は機能的ネットワーク解析を用いて、MSA における小脳についてのネットワークと認知機能障害についての関係について検討した。

### 3. 研究の方法

2013年4月から2018年12月までに名古屋大学医学部附属病院脳神経内科に受診したMSA患者42例から病状進行に伴って認知機能検査が出来ない、ペースメーカーなどで頭部MRIが出来ない、体動により機能的MRIの解析が実施困難な患者10例を除いた32例(63.4±7.8 M/F=18/14)と年齢、性別で有意差のない健常コントロール群32例(63.4±7.6 M/F=18/14)にて解析を行った。なおMSA群全例にthe Unified MSA-Rating scaleとAddenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)を実施した。頭部MRIは名古屋大学脳とこころの研究センターの3T MRIを使用した。また解析手法は脳容積解析としてvoxel-based morphometry (VBM)を、機能的ネットワーク解析として独立成分分析とseed-based analysisを用いた。

#### 4. 研究成果

VBMの結果ではMSA群において健常コントロール群と比較し、大脳皮質に萎縮は認めず小脳のみ萎縮を認めた(図1)。また独立成分分析で、MSA群において健常コントロール群に比べ小脳に局在する左遂行機能ネットワークとセイリアンスネットワークが低下していた(図2)。そこで更に左遂行機能ネットワーク内で低下していた右lobules VI / Crus Iに関心領域を設定した上で、Seed based analysisを行ったところ同部位と内側前頭前野・前帯状回皮質及び扁桃核と海馬傍回との結合の低下がACE-Rの総点と関連していることを示した(図3)。

この結果と以前研究代表者が報告した結果からMSAの高次脳機能障害は、単一の解剖学的領域の病変では説明できず前頭前野/前方帯状回から同領域近傍に位置する脳梁、更に小脳と前頭前野および小脳と辺縁系の機能的結合の減弱が高次脳機能の低下に複数関連している可能性が示唆された。これからも更なる研究が望まれる。

図1 VBMの結果

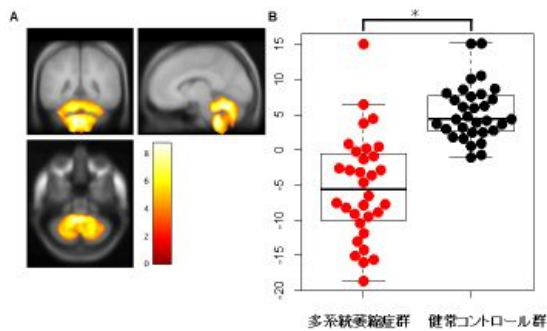


図2 独立成分分析の結果

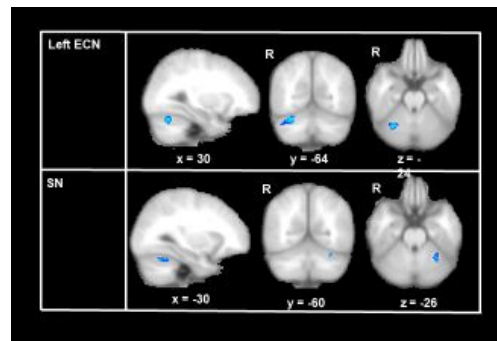
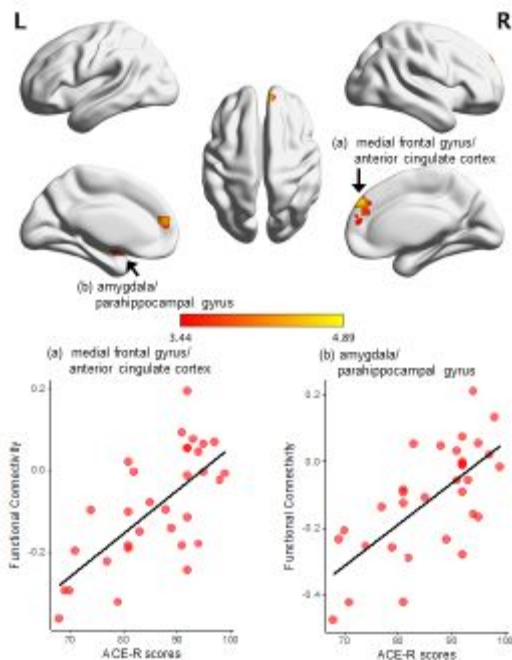


図3 Seed based analysisの結果とACE-Rとの関係



#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件) 全て査読あり

Kawabata K, Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Ogura A, Masuda M, Yokoi T, Kato T, Ohdake R, Ito M, Katsuno M, Sobue G. Alterations in Cognition-Related Cerebello-Cerebral

Networks in Multiple System Atrophy. *Cerebellum*. 2019 May 8. doi: 10.1007/s12311-019-01031-7. [Epub ahead of print]

Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Sato M, Hattori M, Kawabata K, *Hara K*, Nakatsubo D, Maesawa S, Kajita Y, Katsuno M, Sobue G. Clinical correlates of repetitive speech disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2019 Apr 11;401:67-71. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.012. [Epub ahead of print]

Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, *Hara K*, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 5;10:304. doi: 10.3389/fnagi.2018.00304. eCollection 2018.

Watanabe H, Riku Y, *Hara K*, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord*. 2018 Sep;11(3):107-120. doi: 10.14802/jmd.18020. Epub 2018 Aug 9.

*Hara K*, Watanabe H, Bagarinao E, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Tsuboi T, Ito M, Atsuta N, Niwa H, Taoka T, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol*. 2018 Sep;265(9):2079-2087. doi: 10.1007/s00415-018-8923-7. Epub 2018 Jul 5.

Watanabe H, *Hara K*, Ito M, Katsuno M, Sobue G. [New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: MDS-PD Criteria]. *Brain Nerve*. 2018 Feb;70(2):139-146. doi: 10.11477/mf.1416200966. Review. Japanese.

Kawabata K, Watanabe H, *Hara K*, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018 Mar;265(3):688-700. doi: 10.1007/s00415-018-8755-5. Epub 2018 Feb 1.

Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, *Hara K*, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, Katsuno M, Sobue G. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018 Jan 5;13(1):e0190072. doi: 10.1371/journal.pone.0190072. eCollection 2018.

Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, *Hara K*, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage*. 2018 Apr 1;169:134-144. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.014. Epub 2017 Dec 7.

〔学会発表〕(計1件)

原一洋ら Cerebellar atrophy influences on functional connectivities related to cognitive performances in patients with multiple system atrophy 第59回日本神経学会学術大会 北海道 2018.5

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：なし

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。