

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08956

研究課題名（和文）パーキンソン病重症度を示す生体指標の確立による脳深部刺激条件最適化方法開発

研究課題名（英文）Development of methods for optimization of deep brain stimulation parameters by establishing the biomarkers indicating severity in Parkinson's disease

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） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、パーキンソン病患者に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）の最適化を目指し、主に近赤外光を用いた装置（Near Infrared Spectroscopy: NIRS）を用いて脳活動状態の計測を行い、効果的な生体指標の確立とそれに基づく刺激条件を模索した。また、多施設共同研究を通じて、新規脳刺激装置を用いたDBSの効果を高めるための最適な電極留置部位と脳神経線維束の特定を行い、患者個々に適した治療条件を設定した。この手法により、治療効果の向上と患者の生活の質の向上が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的には、脳深部刺激療法の刺激条件最適化に寄与する新しい知見を提供し、パーキンソン病の重症度評価における生体指標の確立を進めることができた。社会的には、パーキンソン病患者の治療効果を向上させ、生活の質を改善することが期待される。これにより、脳深部刺激療法の臨床応用がさらに進展し、より多くの患者に恩恵がもたらされる可能性がある。また、治療の個別化が進み、医療費の削減や患者の負担軽減にもつながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to optimize deep brain stimulation (DBS) therapy for patients with Parkinson's disease. Primarily, it involves using a device based on near-infrared spectroscopy (NIRS) to measure brain activity, with the goal of establishing effective biomarkers and exploring stimulation conditions based on these markers. Additionally, through a multi-center collaborative study, the research identifies the optimal electrode placement sites and neural fiber tracts using new brain stimulation devices to enhance the effectiveness of DBS. This approach aims to set treatment conditions tailored to each patient, thereby improving therapeutic outcomes and the quality of life for patients.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：パーキンソン病 生体指標 近赤外光

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は脳内の神経伝達物質であるドパミンが欠乏し、脳神経回路機能に異常を起こす疾患であるが、進行期の患者に対しては脳深部刺激療法という外科的治療法が用いられる。脳深部刺激療法とは脳深部(基底核)内に電極を埋め込み、神経回路の一部に電流を流すことで脳異常活動を制御する方法である。パーキンソン病に対して脳深部刺激療法は幅広く行われており、日本国内でも本疾患に対して保険適応が認められている。しかし、この治療はパーキンソン病を完治させるものではなく、より高い治療効果を有する脳深部刺激装置開発が望まれている。

最も汎用されている脳深部刺激装置は一定の強さの電気刺激を持続的に送るだけの回路(open-loop circuit)を形成するのみだが、患者の日常生活においては一日の中で脳活動に変化があるため、脳の状態を感知して電気刺激の頻度や強さが変わるシステム(closed-loop circuit)の方が高い治療効果を有すると考えられていた(Rosin B et al. *Neuron*, 2011)。

本研究開始時、パーキンソン病の病状に応じて刺激条件を変化させるために必要となる、closed-loop システムにおいて感知すべき、病態を反映する脳活動のバイオマーカーは明確となっていなかった。申請者は、パーキンソン病の影響を受ける脳神経回路の一部である脳皮質運動関連領域の活動に着目し、脳深部刺激療法によって運動課題遂行時の脳皮質活動状態が上昇することを先行研究のNIRS実験により明らかにした(Morishita T et al. *Front Hum Neurosci*, 2016)。これにより、運動時脳皮質血流変化が一つの客観的な重症度判定指標になる可能性が示された。

一方、進行期パーキンソン病の患者において、基底核内部と皮質との間での異常同期活動が認められるという報告から、基底核内で検出される Local Field Potential (LFP) における帯域のオシレーション活動がパーキンソン病の状態を反映している可能性が示唆され(de Hemptine et al. *Nat Neurosci*, 2015)、海外ではLFPを検出して刺激強度を自動調整する機器の開発が進んだ。そして、世界に先駆けて2020年12月より日本国内においてLFPのセンシング機能が搭載された脳深部刺激用のパルス発生装置(Medtronic Percept PC, model B35200)がパーキンソン病に対して保険適応となり、市販後調査となる aDBS registry 研究が開始された。

## 2. 研究の目的

パーキンソン病の患者を対象として、チャンネル型の functional near infrared spectroscopy (fNIRS) 機器を用い、抗パーキンソン病薬の on/off や脳深部刺激療法前後での脳活動変化を計測し、治療が基底核-皮質ネットワークに与える影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

片側淡蒼球内節への脳深部刺激電極植込みを受けた12人の患者(平均年齢  $63.4 \pm 4.8$  歳; 男性4名, 女性8名; 右側手術5名, 左側手術7名)を対象とし、fNIRS 機器(鳥津製作所 FOIRE-3000)を用いて脳活動を計測した。近赤外光のプロブを当てる部位として、運動に関連する部位(補足運動野、運動前野と運動野)を含む範囲を選択する。

術前の on medication および off medication の状態と、手術後半年の on DBS/off medication の状態の3つの条件で fNIRS 実験を行い、それぞれの条件間での比較を行った。同実験では手術側脳半球の反対側の手の掌握運動を課題としたブロックデザインを用いてデータを収集した。脳深部刺激療法の効果判定のため、術前と術後半年時点での Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score を用いて臨床評価を行った。

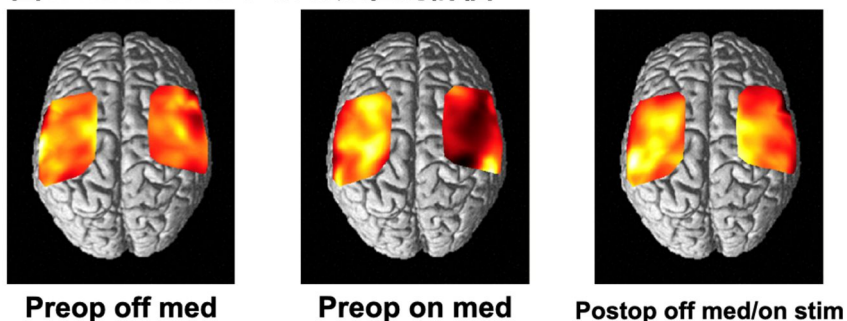
得られた脳活動に関するデータは NIRS-SPM (KAIST, Korea) を用いて定性的な解析を行い、運動課題による活動部位を明らかにした。また、統計学的解析法(hierarchical mixed model, false discovery rate correction)を用い、各チャンネルの酸素化ヘモグロビン上昇の幅を各条件間で比較した。

## 4. 研究成果

臨床的な効果としては、UPDRS motor score は全ての症例で改善が認められ、麻痺などの永続的な合併症は認めなかった。

NIRS-SPM を使用した解析では、術前の off medication state では課題遂行時に運動関連領域に特異的な活動上昇は認められなかった。術前 on medication state や術後の状態では掌握運動に関連した半球(図では左側)で脳活動上昇が認められた。

図1. NIRS SPM による定性的評価



術前の off medication に比べ on medication state の状態では、運動課題遂行時の手術側運動関連領域における皮質活動上昇の幅に減少が認められた。術前 off medication に対して術後 on DBS/off medication の状態では左右両半球の皮質活動上昇幅が全体的に減少した一方で、手術側運動野の hand bump 周辺の皮質活動上昇幅が増加した。術前 on/medication への術後の状態比較では、手術側の運動関連領域で皮質活動上昇幅が高かった。

本研究結果は、内服薬は脳全体に作用するのに対し、脳深部刺激療法は基底核内運動領域に選択的に作用し、刺激部位と関連した皮質領域に二次的に影響を与えることを示唆している。基底核-皮質ネットワークの活動状態を明らかにすることは、病態評価や治療法発展に寄与するものと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takashi Morishita, Yuki Sakai, Hitoshi Iida, Saki Yoshimura, Shinsuke Fujioka, Kazunori Oda, Saori Tanaka, Hiroshi Abe	4. 巻 -
2. 論文標題 Precision Mapping of Thalamic Deep Brain Stimulation Lead Positions Associated with the Microlesion Effect in Tourette Syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.09.07.22279661	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 -
1. 著者名 Yuka Hayashi, Takayasu Mishima, Shinsuke Fujioka, Takashi Morishita, Tooru Inoue, Shigeki Nagamachi, Yoshio Tsuboi	4. 巻 16
2. 論文標題 Unilateral GPi-DBS Improves Ipsilateral and Axial Motor Symptoms in Parkinson's Disease as Evidenced by a Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in human neuroscience	6. 最初と最後の頁 888701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2022.888701	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 -
1. 著者名 Kazunori Oda, Takashi Morishita, Aya Yatsugi, Koichi Miki, Takuya Uchiyama, Hideaki Tanaka, Hiroshi Abe, Tooru Inoue	4. 巻 166
2. 論文標題 Pain Relief Following Selective Tibial Neurotomy for Spastic Equinus Foot Secondary to Stroke and Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e583-e589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2022.07.053	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 -
1. 著者名 Kazunori Oda, Takashi Morishita, Hideaki Tanaka, Hiromasa Kobayashi, Hiroshi Abe	4. 巻 13
2. 論文標題 Case report: Radiofrequency thalamotomy as palliative care for Holmes tremor in a patient with terminal cancer and cardiac pacemaker	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical neurology international	6. 最初と最後の頁 484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.25259/SNI_618_2022	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 -

1. 著者名 Oda Kazunori, Morishita Takashi, Shibata Shiho, Tanaka Hideaki, Hirai Norimasa, Inoue Tooru	4. 巻 12
2. 論文標題 Case report: Favorable outcomes of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome Type II consistent with thermography findings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 598 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_959_2021	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 -

1. 著者名 HYAKUTAKE Koichi, MORISHITA Takashi, SAITA Kazuya, FUKUDA Hiroyuki, ABE Hiroshi, OGATA Toshiyasu, KAMADA Satoshi, INOUE Tooru	4. 巻 62
2. 論文標題 Effect of Robot-assisted Rehabilitation to Botulinum Toxin A Injection for Upper Limb Disability in Patients with Chronic Stroke: A Case Series and Systematic Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2020-0408	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Matsuo Yoko, Tanaka Hideaki, Morishita Takashi, Enatsu Rei, Inoue Tooru	4. 巻 27
2. 論文標題 Vagus nerve stimulation for bilateral temporal lobe epilepsy caused by fractionated radiation therapy: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 101429 ~ 101429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2021.101429	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Morishita Takashi, Sakai Yuki, Mishima Takayasu, Umemoto George, Okun Michael S., Tanaka Saori C., Tsuboi Yoshio, Inoue Tooru	4. 巻 15
2. 論文標題 Case Report: GPi DBS for Non-parkinsonian Midline Tremor: A Normative Connectomic Comparison to a Failed Thalamic DBS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.709552	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Morishita T, Sakai Y, Iida H, Yoshimura S, Ishii A, Fujioka S, Tanaka S, Inoue T	4. 巻 -
2. 論文標題 Neuroanatomical Considerations for Optimizing Thalamic Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.09.29.20200501	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 -

1. 著者名 Hirao N, Morishita T, Saita K, Takagi T, Fujioka S, Inoue T	4. 巻 -
2. 論文標題 Radiofrequency Ventro-Oral Thalamotomy for Post-Stroke Focal Dystonia in a Pediatric Patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saitoh T, Enatsu R, Kitagawa M, Morishita T, Suzuki Y, Mikami T, Mikuni N	4. 巻 66
2. 論文標題 Choreo-ballistic Movement after Thalamotomy in a Patient with Lewy Body Dementia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 264-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.05.048	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 -

1. 著者名 Nonaka M, Morishita T, Yamada K, Fujioka S, Higuchi M, Tsuboi Y, Abe H, Inoue T	4. 巻 8
2. 論文標題 Surgical Management of Adverse Events Associated with Deep Brain Stimulation: A Single-Center Experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SAGE Open Medicine	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050312120913458	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 -

1. 著者名 Takashi Morishita, Masa-aki Higuchi, Hiromasa Kobayashi, Hiroshi Abe, Toshio Higashi, Tooru Inoue	4. 巻 15
2. 論文標題 A retrospective evaluation of thalamic targeting for tremor deep brain stimulation using high-resolution anatomical imaging with supplementary fiber tractography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 148-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.01.025	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 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森下登史, 安部洋
2. 発表標題 パーキンソン病に対する adaptive DBS の現状:利点と問題点
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第81回学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森下登史, 井上亨
2. 発表標題 パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 up to date
3. 学会等名 第40回脳神経外科コンgres総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森下登史
2. 発表標題 パーキンソン病における薬物療法と脳深部刺激療法の基底核-皮質ネットワークへの作用機序の相違
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Morishita
2. 発表標題 Stereotactic Neurosurgery Practice in Japan/Asia
3. 学会等名 18th Meeting of The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Morishita and Tooru Inoue
2. 発表標題 Technical issues in stereotactic planning and DBS lead implantation
3. 学会等名 DBS Think Tank East (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sendjaja AN, Morishita T, Inoue T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 272
3. 書名 Deep Brain Stimulation A Case-Based Approach	

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 DBS Think Tank East	開催年 2019年～2019年
-------------------------------	--------------------



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------