

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15679

研究課題名（和文）受動的な認知課題遂行を用いた神経変性疾患における症候の神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural substrate of symptoms in neurodegenerative disorders using a passive task paradigm

研究代表者

吉永 健二（Yoshinaga, Kenji）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60829042

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：課題関連機能的MRIにおける課題遂行の負荷を低減する方法として受動課題パラダイムを提唱した。診断に有用な課題刺激の選定を行い、プログラム作成から実際の計測までを行い、その実行可能性を示した。データ解析では、コホート研究における安静時機能的MRIデータを用いて、パーキンソン病の前駆症状であるレム睡眠関連行動異常症において、機能的結合に基づく疾患判別器を生成し、動的機能的結合を用いて、認知症性疾患、パーキンソン病、健常高齢者のネットワーク動態の差異を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床診療にMRIは欠かせないツールであるが、現在はもっぱら脳構造を可視化する検査として応用されている。一方で脳機能を可視化できる機能的MRIは、構造的MRIと比較して非常に情報量が多く、診断・疾患分類や治療評価などへの今後の応用可能性が期待される。機能的MRIの臨床応用にあたっては、負荷や再現性という観点で解決すべき問題がある。本研究では、より低負荷な機能的MRIの実験手法を提案するとともに、得られたデータから有用な情報を取り出すデータ解析手法を実現した。

研究成果の概要（英文）：I proposed a passive task paradigm as a method to reduce the cognitive load during task performance in task-related functional MRI. I created an experimental paradigm with task stimuli useful for a diagnosis of neurological diseases and conducted an actual measurement, demonstrating its feasibility. In data analysis, using resting-state functional MRI data from a cohort study, 1) I generated a machine learning-based disease classifier based on functional connectivity for REM sleep behavior disorder, a prodromal symptom of Parkinson's disease, 2) and revealed differences in network dynamics among dementia, Parkinson's disease and healthy elderly using the dynamic functional connectivity approach.

研究分野：神経イメージング

キーワード：神経イメージング 神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の現代において、認知機能あるいは運動機能の障害を主体とする神経変性疾患の臨床に占める重要性は増してきている。特に病態学的観点から進行予防治療の開発が進む中においては、こうした神経変性疾患の診断が非常に重要となっている。

神経変性疾患の診断において、現在の臨床診療においては臨床症状や知能検査などの心理検査によるところが大きい。しかしこうした症状はいずれも疾患特異的なものではなく、従ってその診断の精度にも問題がある。しかし進行予防治療が病体特異的であることから、こうした診断正確性の限界は重要な課題となっている。

こうした問題の解決において、神経イメージング手法が期待される。神経イメージングにおいては、従来臨床で撮像される MRI や核医学イメージングなどの構造的画像のみならず、機能的 MRI も簡易かつ安全な機能的画像として臨床にも広く応用されている。特に後者は、空間的な情報に加えて時間的情報も取得できるため、非常に高い自由度をもったデータとして、その役割が期待されている。

機能的イメージングの応用にあたっては、いくつかの課題がある。1 つはその診断的な性能の問題である。従来から広く応用されている安静時機能的 MRI を用いた疾患診断では、疾患自体あるいはその重症度にもよるが、大体 60-85% 程度の感度 / 特異度とされている。これは軽症である程に低くなるとされ、従って発症前あるいは早期診断はなおさら難しいことが予想される。この原因として、“安静時”において脳状態を統制することが困難であることが挙げられる。課題関連機能的 MRI は、脳状態を統制することが可能である一方で被験者に課題遂行という負担をかけるため、神経疾患の患者さんには施行が困難である。

こうした課題を解決するためには、安静時機能的 MRI におけるデータ解析手法の改善、あるいは課題関連機能的 MRI における課題実施方法の改善が必要と言える。

2. 研究の目的

本研究では、パーキンソン病、アルツハイマー病および健康な高齢者の方を対象としたコホート研究「Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究」(PADNI: Parkinson's and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative)の参加者を対象とし、神経イメージングのもつ臨床有用性を高めることを目指した。

具体的には、1) 課題関連機能的 MRI において課題実施を低負荷にする新しいパラダイムの低床、2) PADNI で取得されたデータあるいは PADNI が包有するデータベースにおける構造画像および安静時機能的 fMRI を用いた、疾患判別あるいは臨床スコアと相関するバイオマーカーを探索(既存データ解析)の2点を目的とした。特に前者として、被験者にレスポンスを課さず、ただ受動的に刺激を受けてもらう、いわゆる受動的課題を用いての課題関連脳活動計測の有用性を示すことを目指した。

3. 研究の方法

(受動的課題機能的 MRI)

被験者は PADNI 参加者、健常群、認知症群、パーキンソン病群のそれぞれにおいてリクルートする。

実験パラダイムとして、まず刺激の選択を行った。受動的刺激という目的において心理刺激を行うにあたっては、視覚刺激を用いるのが妥当と考えられた。神経変性疾患、とりわけ認知症性疾患やパーキンソン病の鑑別という観点においては、認知機能のモジュールのうち、顔・風景認知、視運動刺激知覚、を対象とすることとした。ここにさらに刺激の記憶・再生、を加えるため、i) 被験者のパートナー(家族)に事前インタビューを行い、自伝的記憶に関わる顔・風景刺激を作成(身内など親しい人の顔、思い出の風景)、ii) 新規の顔・風景刺激の受動的知覚課題を実施、iii) 動くドット刺激を実施、iv) 事前インタビューを基に作成した顔・風景刺激、ii) で仕様した顔・風景刺激、新規の顔・風景刺激の受動的知覚課題を実施、という流れで実験を実施することを提唱した。iii) は ii) において既出した刺激を iv) で再認する際の干渉としての役割も持つ。刺激中の脳活動を機能的 MRI にて計測し、得られた脳活動およびコントラスト(顔・風景、自伝的記憶 - 既出 - 新規刺激)をグループ間で比較し、疾患判別および臨床スコア相関解析を行う。

(既存データ解析：レム睡眠関連行動異常症における機能的結合解析)

パーキンソン病の発症前診断における安静時機能的 MRI の有用性を検証するため、パーキンソン病の前駆症状とされるレム睡眠関連行動異常症(RBD)の患者さんから得られた安静時機能的 MRI に基づく疾患判別器の作成を行った。AAL アトラスを用いて機能的 MRI から各脳領域の信号を取り出し、領域間機能的結合を計算した。得られた相関行列を特徴量とし、ランダム木を用いて特徴量の重要度を計算した。次にロジスティック回帰に基づいて RBD と健常高齢者の判別を行った。この際、特徴量の数は修正赤池情報量基準を用いて最適化した。さらに判別に重要であ

った機能的結合と臨床スコアとの相関解析を行なった。

(既存データ解析：神経変性疾患における動的機能的結合解析)

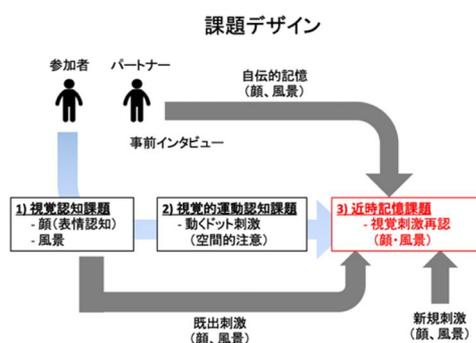
安静時機能的結合においては近年、その動的変化が注目されている。従来の全時間データを用いての機能的結合解析に比してデータの自由度が格段に上がるため、データのばらつきが大きくなる反面、データが包有する情報量は豊富となる。この動的機能的結合解析が認知症性疾患、パーキンソン病および健常高齢者においてどのように異なるかを検証した。被験者群を健常高齢者(HC)、軽度認知障害/アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(認知機能障害なし)(PD)、パーキンソン病(認知機能障害あり)/Lewy小体型認知症(DLB)の4群に分けた。安静時機能的MRIを前処理し、Group ICAを用いて安静時ネットワークを求めた。次にこれらnetworksの時系列信号を用いてsliding window法によりnetwork間の動的機能的結合を計算した。全被験者の時変相関行列を合わせ、それぞれの相関行列を1観測値としてk平均法を用い、被験者間で共通するnetwork patternsを求めた(パターン数kは最適化した)。最後に各被験者において、時変相関行列を従属変数、network patternsを説明変数とした線形モデルを立て、各被験者におけるnetwork patterns強度の動的データを求めた。

本研究ではさらに、動的機能的結合の時間的安定性の指標であるFunctional stabilityも計算し、前述の4群で比較した。これはvoxel-wiseの解析であるため、統計にはノンパラメトリック手法であるクラスター統計を用いた。

4. 研究成果

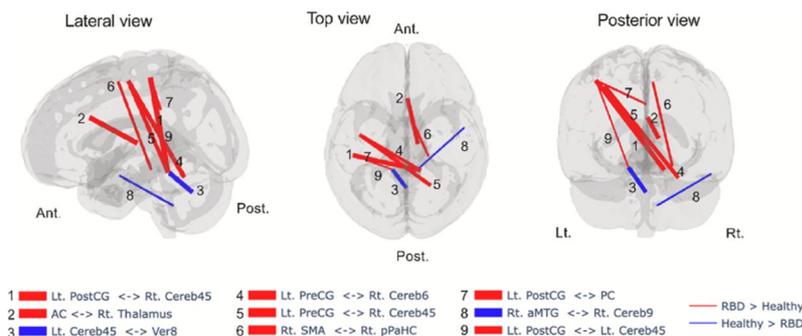
(受動的課題機能的MRI)

課題実験としての実施、具体的な実験の流れ、および具体的にデータが撮像できることが確認できた。しかし被験者の実撮像に進んだ段階で、昨今のコロナ感染の流行を繰り返し、被験者のリクルートが困難となった。実験パラダイムとしては実施可能であることが確認できたが、実計測には至らず、その有用性は引き続き検証していく必要がある。



(既存データ解析：レム睡眠関連行動異常症における機能的結合解析)

判別に用いた特徴量は9個であり、それぞれの機能的結合は下図のとおりであった。赤はレム睡眠関連行動異常症にて強くなっている結合、青は弱くなっている結合を示している。特筆すべきこととして、中心回および小脳が関与した機能的結合が多く、また結合強度が強くなっているものがほとんどであった。レム睡眠関連行動異常症がパーキンソン病の前駆状態であることを加味すると、これら機能的結合の変化は潜在的な運動症状に対する代償性と捉えられると考察された。



作成した疾患判別器によって、健常高齢者とレム睡眠関連行動異常症は accuracy = 0.664 ± 0.004, precision = 0.671 ± 0.005, recall = 0.688 ± 0.006, f1 = 0.666 ± 0.005 および AUC = 0.723 ± 0.005 の成績で判別された。これら成績は診断精度としてはやや不十分ではあったが、レム睡眠関連行動異常症が前駆疾患(すなわち一般的な臨床症状としては無症候)であること、レム睡眠関連行動異常症は病期のばらつきが大きいこと、またレム睡眠関連行動異常症の中には特発性のものや多系統萎縮症へと移行するものも含まれる、つまりある程度の heterogeneity を包有する疾患であることが考えられた。今後、病期や経過のアウトカムについての情報も得られれば、この機能的結合に基づいて分類することができるものと期待される。

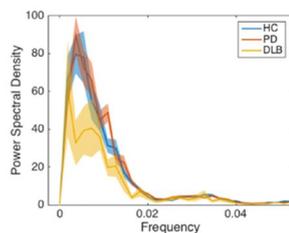
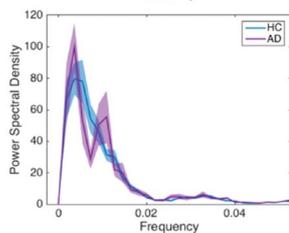
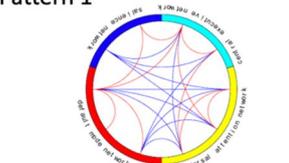
(既存データ解析：神経変性疾患における動的機能的結合解析)

全被験者の時変相関行列から求めた network patterns の最適数は 2 個であった(下左図の Pattern 1 および 2)。特記すべき所見として、Pattern 1 は安静時ネットワーク間の結合が密であるのに対して、Pattern 2 では結合が疎であった。つぎに各被験者におけるそれぞれのネットワーク強度の動的変化のパワースペクトラムを計算し、グループ間(HC, AD, PD, DLBの4群)

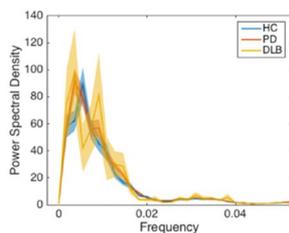
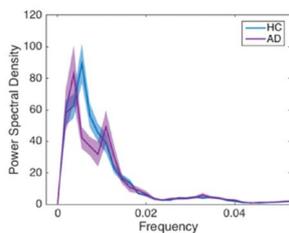
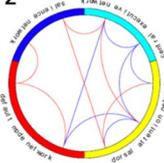
で比較を行った。結果として HC と PD では、パワースペクトラムにて 1 つのピークを認めたのに対して、AD および DLB といった認知症性疾患では数ピークを認めた。また DLB では、結合が密な Pattern 1 においてパワースペクトラム値が低かった。これらの結果は、HC や PD では 1 つの network pattern から別の pattern に遷移するのが比較的安定したタイミングで行われているのに対して、AD や DLB では遷移タイミングが不安定になっているものと解釈される。また DLB ではそもそも密な network pattern に留まれなくなっているものと考えられた。

下右図に Functional stability をグループ間で全平均したものを提示する。過去に報告されているように、いわゆるデフォルトモードネットワークを中心に高い値を認めた。グループ間での Functional stability の比較では、HC と比べて PD では visual cortices に、また AD と DLB の間では後部帯状回に有意な差異を認めた。(これらは現在、投稿準備中であり、結果はここに提示していない。)

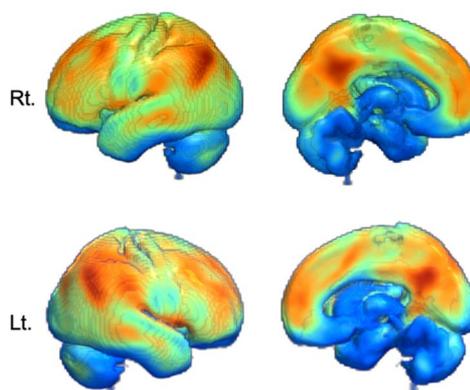
Pattern 1



Pattern 2



Grandaverage of Functional stability among HC, AD, PD and PDD/DLB



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hongo Takeshi, Yakou Takao, Yoshinaga Kenji, Kano Toshiharu, Miyazaki Michiko, Hanakawa Takashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Structural neuroplasticity in computer programming beginners	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5375 ~ 5381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhac425	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 Hishikawa Kenji, Yoshinaga Kenji, Togo Hiroki, Hongo Takeshi, Hanakawa Takashi	4. 巻 228
2. 論文標題 Changes in functional brain activity patterns associated with computer programming learning in novices	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1691 ~ 1701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-023-02674-3	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 Oi Yuki, Hirose Masakazu, Togo Hiroki, Yoshinaga Kenji, Akasaka Thai, Okada Tomohisa, Aso Toshihiko, Takahashi Ryosuke, Glasser Matthew F., Hayashi Takuya, Hanakawa Takashi	4. 巻 281
2. 論文標題 Identifying and reverting the adverse effects of white matter hyperintensities on cortical surface analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120377 ~ 120377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2023.120377	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 Matsushima Toma, Yoshinaga Kenji, Wakasugi Noritaka, Togo Hiroki, Hanakawa Takashi	4. 巻 115
2. 論文標題 Functional connectivity-based classification of rapid eye movement sleep behavior disorder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 5 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2024.01.019	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤 毅, 吉永 健二, 花川 隆
2. 発表標題 視覚関連領域を含む脳領域間の因果的ネットワークの変容がパレイドリア生成に関連する
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅田 怜央, 吉永 健二, 西田 聖, 澤本 伸克, 花川 隆
2. 発表標題 安静時機能的MRIを用いたパーキンソン病における不安関連ネットワーク変容の解明
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉永 健二, 花川 隆
2. 発表標題 Exploring human somatosensory system with a novel haptic device and neuroimaging
3. 学会等名 第53回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松島 斗真, 吉永 健二, 高村 恒人, 舞草 伯秀, 妻倉 俊司, 森 菜緒子, 布施 昇男, 関口 敦, 阿部 十也, 花川 隆
2. 発表標題 脳構造MRI画像を用いた神経疾患の年齢予測の検証
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉永 健二, 松橋 眞生, 花川 隆
2. 発表標題 刺激前脳活動は対象なし刺激知覚の生成に関与する
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toma Matsushima, Kenji Yoshinaga, Noritaka Wakasugi, Hiroki Togo, Takashi Hanakawa
2. 発表標題 Functional connectivity between the cerebellum and the cortical regions reflects the severity of REM sleep behavior disorder
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021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

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0件

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