

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20698

研究課題名（和文）サロゲートマーカーとしての先進的MRIを主眼とするパーキンソン病レジストリ構築

研究課題名（英文）Establishing Parkinson's disease registry focusing on advanced MRI as a surrogate marker

研究代表者

竹重 遥香（Takeshige-Amano, Haruka）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00906076

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題の中心であるパーキンソン病(PD)レジストリでは、医師・心理士およびアンケートにより取得した各種臨床スコア、血液サンプル、先進的MRIの取得を年1回行う体制を確立した。2022年12月時点で812症例を登録、312症例を経時的に評価している。血液サンプル508例、先進的MRI513例のデータを確保した。

これをもとにPDの衝動制御障害と大脳白質微小構造の関連を見出し、Annals of Clinical and Translational Neurology誌(IF=5.43)に発表した。またセレギリン内服有無による大脳白質微小構造の差を見出し学会発表し現在投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDデータベースに基づき様々な研究を展開することが可能となった。

衝動制御障害を有するPD患者で特定の白質経路の微小構造変化が抑制されていることを見いだした。この白質微小構造が保たれている患者に、衝動制御障害のリスク因子であるドパミンアゴニストを使用することで衝動制御障害が誘発されやすいことも予想され、テーラーメイド医療につながる成果と考える。また特定の白質経路における病的な微小構造の変化がセレギリン内服患者では抑制されている可能性を示唆する結果も得た。セレギリンの効果を示す新たな所見であり、既存のPD治療を前進させる成果と言える。

研究成果の概要（英文）：Parkinson's disease (PD) registry, the main project, has been established to have annual evaluation including clinical scores taken by medical doctors, psychologists, and questionnaires, as well as blood samples and advanced MRI. At the end of 2022, it holds 812 registry, with 312 longitudinal cases, 508 blood samples, and 513 advanced MRI data. Based on this database, the relationship between impulsive compulsive behaviors and cerebral white matter microstructure change was detected, and the result was published on Annals of Clinical and Translational Neurology (IF=5.43). Also, another study on the white matter microstructure difference between PD patients with and without selegiline treatment was conducted and presented at several congresses and submitted to a journal..

研究分野：神経内科

キーワード：パーキンソン病 レジストリ 先進的拡散MRI 衝動制御障害 セレギリン 白質微小構造

1. 研究開始当初の背景

近年、パーキンソン病 (PD) では先進的 MRI や血液バイオマーカーによる特徴的な変化が見いだされているが、臨床経過および病理学的変化に多様性が高く、治療への反応性や合併症の個人差が大きいため画一的な方法による治療が困難である。これまで先進的 MRI 検査法を用いた PD 研究は黒質に着目したものが中心であったが、病態の個人間の差をよりダイナミックに捉え、どの神経ネットワークに変化を認めるかを推察するにあたり大脳白質の変化が注目されつつある。

1-3

2. 研究の目的

本研究の目的は先進的拡散強調 MRI 解析、核医学検査、心理検査、血液解析、および臨床症状が紐付けられたデータベースを作成し、これをもとに PD の各種症状の病態解明、および薬剤治療の影響を評価することである。特に早期 PD 治療において重要な薬剤であるドパミンアゴニストと MAOB 阻害薬の選択において重大な下記(1)、(2)の課題について、先進的 MRI が診断・治療効果、薬効を科学的に最終評価しうるサロゲートマーカーとして役立つ可能性を考えデータベースを利用して検討する。

- (1) 早期発症型 PD 患者の治療で頻用されるドパミンアゴニストの合併症に「衝動制御障害」がある。先進的 MRI を用いて各 PD 症例を層別化すれば、ドパミンアゴニスト適正投与の一助となると考えられる。本提案で開発するデータベースを用いて PD における衝動制御障害に関連した微細構造の変化を捉えることで、発症機序の同定が可能となりドパミンアゴニストを投与する際のサロゲートマーカーとして確立する。
- (2) MAOB 阻害薬は進行抑制作用が示唆されており、特にセレギリンは長い使用実績があるが、臨床症状の評価のみでは正確な定量性が担保できず、疾患修飾効果のエビデンスは得られていない。PD の疾患修飾療法の開発は急務であるが、適切なサロゲートマーカーが無いことによる評価系の不確かさが治療薬の開発を阻んでいると考えられる。そこで、セレギリンを疾患修飾薬のモデルと捉えて、セレギリン投与の有無と神経炎症に焦点を当てた白質微細構造の変化を指標に評価を行うことより、疾患修飾作用を定量できるサロゲートマーカーとして開発する。

3. 研究の方法

2019 年秋より試験的に運営していた PD レジストリを研究者間で安全かつ効率的に共有できるデータベースに発展させ、これを用いて下記の 2 課題を遂行する。

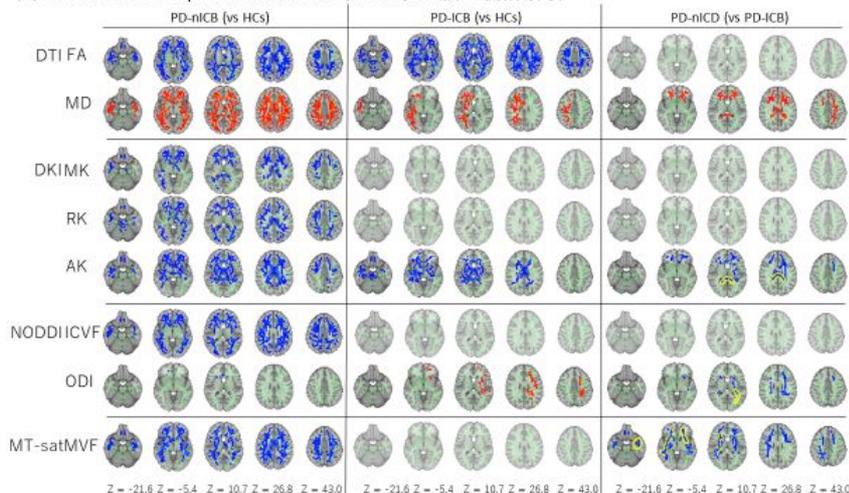
- (1) 衝動制御障害のある PD 患者(PD-ICB)、衝動制御障害のない PD 患者(PD-nICB)および健常群(HC)の先進的拡散 MRI 画像を比較し、衝動制御障害の有無により白質経路のどの部位にどのパラメータの異常があるのかを検討する。
- (2) セレギリン内服中の PD 患者(PD+selegiline)、セレギリンを内服していない患者(PD-selegiline)および HC で先進的拡散 MRI 画像を比較し、セレギリン内服の有無により白質微小構造に差がみられるかを検討する。特に神経炎症を反映すると言われている Free Water(FW) imaging は、他の MAOB 阻害薬であるラサギリン内服の有無により黒質に差が認められたとの既報があるため、特に FW の変化に着目して検討する。⁴

4. 研究成果

(1) PD-ICBs 19 名 (67.11 ± 7.00 歳、罹病期間 14.3 ± 7.75 年、Hoehn & Yahr 分類 3.05 ± 0.97)、PD-nICBs 18 名 (66.28 ± 5.03 歳、罹病期間 10.2 ± 4.82 年、Hoehn & Yahr 分類 2.20 ± 0.924、および HC 20 名 (年齢 66.75 ± 1.07 歳)

について diffusion tensor imaging (DTI)、diffusion kurtosis imaging (DKI)、neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) および MT-sat imaging の各種パラメータを比較した。検討には、結果をより強固にするため、tract-based spatial statistics (TBSS)、regions of interest (ROIs) および tract-specific analysis (TSA) の 3 つの

図1. Tract based spatial statistics (TBSS): 全脳の統計解析



手法を用いた。TBSSの結果、PD-nICBではHCと比較し多数の主要な白質経路に優位なパラメータ変化を認めた。一方でPD-ICBとHCの差は非常に限定的であった。PD-ICBとPD-nICBの比較では、特定のパラメータにおいて特定の白質経路に優位な差を認めた(図1)。

この解析で衝動制御障害の有無により有意差を認めた鉤状束、外包、下縦束、内包レンズ核後部、脳梁膝部についてROI解析を行うと、やはりPD-nICBにおいて、他の2群と比較し明らかな微小構造変化を認めていた(図2)。これはTSAでtractographyを作成し3群で比較検討した場合でも同様の結果であった(図3)。

この検討で有意差を認めた部位は報酬系や視覚・感情の受容に関連する部位であった。これらの部位に構造変化をきたしていない症例において、より衝動制御障害のリスクが高い可能性が示唆される結果であった。

図2. ROI解析

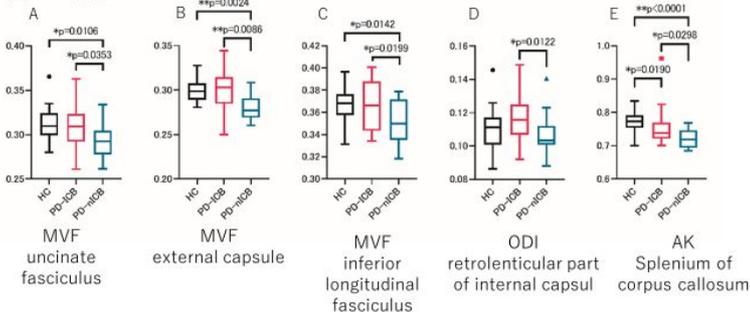
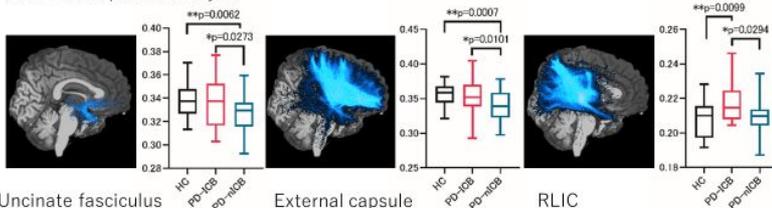


図3. Tract-specific-analysis

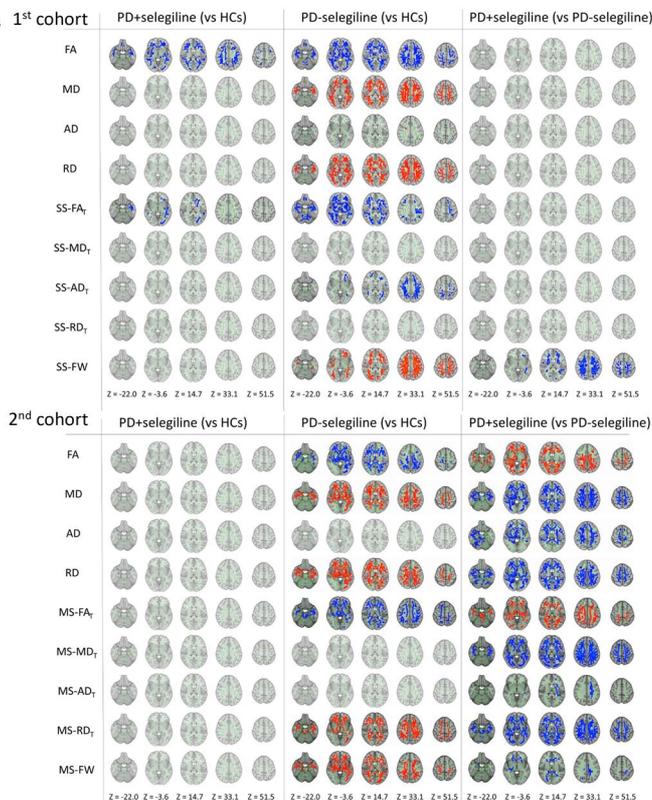


(2)PD+selegiline22名(年齢 67.77±9.35 歳、罹病期間 9.14±3.64 年、Hoehn & Yahr2.77±0.75)、PD-selegiline33名(年齢 67.52±6.31 歳、罹病期間9.88±3.47 年、Hoehn & Yahr2.70±0.77)、HC25名(年齢 67.84±1.84 歳)からなる第1コホート、PD+selegiline15名(年齢 63.87±7.45 歳、罹病期間 8.60±3.64 年、Hoehn & Yahr2.27±0.46)、PD-selegiline23名(年齢 64.52±8.15 歳、罹病期間 9.78±4.60 年、Hoehn & Yahr2.28±0.75)、HC20名(年齢 64.60 ±5.70 歳)からなる第2コホートの二つのコホートでDTIとFW画像を比較した。PD-selegilineではいずれのコホートでもHCと比較しFW上昇を含め明らかな微小構造の差を認めたのに対して、PD+selegilineではHCとの差は限定的であった。セレギリン内服の有無で比較するとPD-selegilineでFWが優位に高値であり、これはROI解析でも同様の結果であった(図4)。一方、黒質ではセレギリン有無による差を認めず、また内服量や内服期間とFW値の相関も明らかではなかった。これらの結果より、セレギリン内服によって白質微小構造のFW値の変化が抑制されている可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease. *Eur Radiol.* 2016 Aug;26(8):2567-77.
2. Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Parkinson's Disease: Evaluation by Diffusional Kurtosis Imaging and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging. *Hum Brain Mapp.* 2017 Jul;38(7):3704-22.
3. Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jun;51:55-60.
4. Burciu RG, Ofori E, Shukla P, et al. Free-water and BOLD imaging changes in Parkinson's disease patients chronically treated with a MAO-B inhibitor. *Hum Brain Mapp.* 2016 Aug;37(8):2894-903.

図4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takeshige Amano Haruka, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Uchida Wataru, Abe Masahiro, Ogawa Takashi, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 White matter microstructures in Parkinson's disease with and without impulse control behaviors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 253 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51504	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 Taku Hatano, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Kotaro Ogaki, Noriko Nishikawa, Jiro Fukae, Ryota Nakamura, Naohide Kurita, Taiji Tsunemi, Yutaka Oji, Shinji Saiki, Kenya Nishioka, Haruka Takeshige-Amano, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Investigating the efficacy and safety of elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in patients with Parkinson's disease with chronic constipation: a multicentre, placebo-controlled, randomised, double-blind, parallel-group study (CONST-PD)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e054129 ~ e054129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-054129	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 Ogawa Takashi, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Kamiyama Daiki, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Iwamuro Hirokazu, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 White matter and nigral alterations in multiple system atrophy-parkinsonian type	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-021-00236-0	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 Ogawa Takashi, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Saito Yuya, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Iwamuro Hirokazu, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 90
2. 論文標題 White matter alterations in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 8 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.07.021	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 Kamagata Koji, Andica Christina, Kato Ayumi, Saito Yuya, Uchida Wataru, Hatano Taku, Lukies Matthew, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Akashi Toshiaki, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Aoki Shigeki	4. 巻 22
2. 論文標題 Diffusion Magnetic Resonance Imaging-Based Biomarkers for Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5216 ~ 5216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105216	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 Koinuma Takahiro, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Mori Akio, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Saiki Shinji, Okuzumi Ayami, Ueno Shin-ichi, Oji Yutaka, Saito Yuya, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Diffusion MRI Captures White Matter Microstructure Alterations in PRKN Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JPD-202495	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 Yasaka Koichiro, Kamagata Koji, Ogawa Takashi, Hatano Taku, Takeshige-Amano Haruka, Ogaki Kotaro, Andica Christina, Akai Hiroyuki, Kunimatsu Akira, Uchida Wataru, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki, Abe Osamu	4. 巻 63
2. 論文標題 Parkinson's disease: deep learning with a parameter-weighted structural connectome matrix for diagnosis and neural circuit disorder investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1451 ~ 1462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-021-02648-4	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹重遥香
2. 発表標題 Selegiline treatment suppresses white matter neuroinflammation in Parkinson's disease patients.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹重 遥香
2. 発表標題 セレギリンの長期投与はパーキンソン病患者の白質微小構造変化を抑制する
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹重遥香
2. 発表標題 セレギリン投与有無によるパーキンソン病患者の大脳白質微小構造の差
3. 学会等名 第120回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruka Takeshige-Amano
2. 発表標題 Free-water Imaging in the white matter under Selegiline Treatment in Parkinson's Disease.
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023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
---------	---------