

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20704

研究課題名（和文）安静時脳機能結合MRIを用いたパーキンソン病前病段階の精緻な判別

研究課題名（英文）Precise diagnostic classification in patients with prodromal parkinsonian syndrome using resting-state functional connectivity MRI

研究代表者

若杉 憲孝（Noritaka, Wakasugi）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・リサーチフェロー

研究者番号：30912836

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：安静時脳機能MRIデータを用いて、パーキンソン病（PD）関連疾患の一つである多系統萎縮症（MSA）患者37名の脳機能結合を測定し、同じくPD関連疾患であり、疾患前病段階であるレム睡眠行動障害55名との比較を行った。MSA患者では、基底核ネットワークにおいて、両側淡蒼球・右扁桃核と右被殻に脳機能結合の上昇が見られた。これらの脳部位の異常は現状では報告がなく、発症前患者には見られないMSA固有の病態の一端を示したものと考えられる。本研究期間では37名のMSA患者データを収集した。今後3ヶ月から半年程度をめどにMSA患者を40名として再解析を行い、英文誌への投稿を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MSA患者固有の神経回路の一端が示された。MSAの病態に関して、新たな視点から解明が進むと期待される。MRIによってこの変化を同定したことは、非侵襲的に診断補助を行う基盤として、脳機能MRIが有用であることを示したものと考えられる。

神経変性疾患における疾患修飾薬開発の機運が世界的に高まっており、MSAも今後治療法の発展が見込まれる。本研究で得た知見を基盤としてMSAの分類が高精度に行えるようになれば、今後開発されるMSAの治療をより適切に投与できる可能性が高まる。具体的には、MSA治療薬の治験において、層別化を非侵襲的に行うこと、診断根拠の補強による投薬の選択の適切化などが考えられる。

研究成果の概要（英文）：Using resting-state functional MRI (rsfMRI) data, we measured functional connectivity in 37 patients with multiple system atrophy (MSA) and compared it with the data of patients with REM sleep behavior disorder, a prodromal stage of PD-related diseases.

We detected elevated brain connectivities in the globus pallidus, amygdala, and right putamen in the basal ganglia network in the MSA group. These are novel findings in the research field of MSA-rsfMRI at present. We believe that they represent a part of the unique pathophysiology of MSA that is not seen in pre-onset patients (RBD). Three additional data will be collected over the next three to six months, and the MSA group will be reanalyzed with 40 members and submitted to an international journal.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：神経変性疾患 パーキンソン病 発症前コホート 機械学習

1. 研究開始当初の背景

代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD)は、60歳以上で1%程度発症し、高齢化に伴い今後患者数は更に増加する。現在のPD治療は全て対症療法であり、進行期には治療反応性の低下や薬剤の用量増加・副作用等に悩まされる。この現状を打開するためには、病態の本質に作用し、進行を抑制する疾患修飾治療(disease-modifying therapy: DMT)による早期治療介入・進行予防が必要である。DMTとして、疾患の背景にある細胞内シヌクレイン過剰発現の制御が有望とされている。DMTは神経変性を防ぐため、早期診断・早期介入によって不可逆的な神経変性をより効果的に防げる。

DMTを成功に導くバイオマーカーは確立していないが、開発の手がかりに睡眠時随伴症の一つであるレム睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder: RBD)がある。RBD患者は睡眠障害以外の症状を呈さないが、大半がPD、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)・多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)を含むPD関連疾患を将来発症する。そのためRBD研究から早期診断バイオマーカーの創出が期待されている。

RBDは一般的にProdromal PD/DLBと認識されているが、MSAが一定数混在する。ここで問題となるのがMSAと他疾患の臨床像の差異である。PDとDLBは進行期に類似の症候をとる同一スペクトラムの疾患であり、治療効果も同等と考えられる。一方MSAはPD/DLBより重症で、抗PD薬は効果が無いなど、他の2疾患とは臨床像が大きく異なる。特に抗PD薬が無効である点は、PD/DLBとMSAに対してそれぞれ異なる治療戦略を立てる必要性を示唆する。今後各疾患の有力なDMTが開発された際、治療効果向上のため早期に疾患判別を行いたいが、現状その手法が存在しない。DMTの候補薬それ自体が有力であっても、早期診断・疾患判別ができないことで、臨床試験が頓挫する可能性がある。我々は精緻な早期診断バイオマーカーの発見によって、この状況の打開を目指す。

2. 研究の目的

研究者らが別課題で同定したprodromal PD/DLB/MSAが混在する集団の(resting state functional connectivity MRI: rsfMRI)の特徴を進展させ、prodromal MSAを特徴付けるrsfMRI所見を同定することで、RBD患者を超早期にprodromal PD/DLBとprodromal MSAに分離し、DMTを適応ある患者に早期のうちから投与できるバイオマーカーを開発することを目指す。

PD前病段階の患者がMSAを発症するか否かは、PD/DLBのDMTの治療適応をより正確に判断する上で重要である。さらに、今後MSAの有効な治療が開発された場合も、MSAが進行性の神経変性疾患である以上、当然超早期の介入を要するはずである。本研究に期待されるMSAの超早期診断は、画期的な治療をより早期に患者へ届けられる可能性を秘めている。

3. 研究の方法

MRI計測ではblood-oxygen-level dependent (BOLD)反応を用いた安静時の脳活動、及び脳内ネットワーク指標、灰白質容積を算出し、MSA発症者・未発症者(RBD患者)の群間差を評価する。解析の対象には、応募者らが同定した遂行機能・基底核・感覚運動ネットワークを主体に、MSA患者で障害される小脳・脳幹等を選択する。群間解析は各群40例以上での実施を目標とする。

我々は既存データとして、RBD55例、MSA20例のMRI画像と神経心理検査結果を所持している。そのため本研究ではMSA患者20例の追加撮像を、取得済みデータと同じAMED革新脳プロトコル(<https://brainminds.jp>)に準じて行う。

2022年度にもMSA患者10名を撮像し、合計のMSA患者を40名として、RBD患者とMSA患者を比較し、MSA患者に特徴的な脳機能ネットワークの状態を明らかにする。さらに必要な被験者収集が終了した段階で、研究者らが以前行った手法を基にRBD患者をprodromal PD/DLB・prodromal MSAに分離する判別器を作成する。

4. 研究成果

安静時脳機能MRIデータを用いて、PD関連疾患の一つである多系統萎縮症(MSA)患者37名の脳機能結合を測定し、同じくPD関連疾患であり、疾患前病段階であるRBD55名との比較を行った。MSA患者では下図のように、基底核ネットワークにおいて、両側淡蒼球・右扁桃体と右被殻に脳機能結合の上昇が見られた。これらの脳部位の異常は現状では報告がなく、発症前患者には見られないMSA固有の病態の一端を示したものと考えられる。

Increased basal-ganglia network connectivity in 37 MSA patients (vs. 55 screen-visit RBDs)



Amygdala, 88 voxels, $x = 26, y = 2, z = -24$; $T(72) = 5.08, p = 0.002$ (TFCE)
Right pallidum, 49 voxels, $x = 14, y = 2, z = 0$; $T(72) = 5.45, p = 0.002$ (TFCE)
Left pallidum, 24 voxels, $x = -14, y = 2, z = 0$; $T(72) = 5.30, p = 0.004$ (TFCE)
Putamen, 4 voxels, $x = 25, y = 22, z = 4$; $T(72) = 4.63, p = 0.009$ (TFCE)

本研究期間では37名のMSA患者データを収集した。今後3ヶ月から半年程度をめぐり3名分の追加データ収集のうえMSA患者を40名として再解析を行い、国際誌への投稿を行う。さらにMSAが40例となったら、構築済みのrsfcを用いた疾患判別器を用いて、上記のネットワーク異常からMSAらしいかそうでないかを、PD未発症者（RBD患者）に適用する。この結果は今後数年の間にRBD患者がPD関連疾患を発症した際に、判別が正しかったかどうか判明する。判別成績を評価可能な症例数となったところで、別途国際誌へ投稿する。

本研究の結果からMSA患者固有の神経回路の一端が示された。MSAの病態に関して、新たな視点から解明が進むと期待される。MRIによってこの変化を同定したことは、非侵襲的に診断補助を行う基盤として、脳機能MRIが有用であることを示したものと考えられる。

神経変性疾患における疾患修飾薬開発の機運が世界的に高まっており、MSAも今後治療法の発展が見込まれる。本研究で得た知見を基盤としてMSAの分類が高精度に行えるようになれば、今後開発されるMSAの治療をより適切に投与できる可能性が高まる。具体的には、MSA治療薬の治験において、層別化を非侵襲的に行うこと、診断根拠の補強による投薬の選択の適切化などが考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 若杉 憲孝
2. 発表標題 Over-time change of functional connectivity in the prodromal Parkinsonian syndrome
3. 学会等名 日本神経学会学術大会
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
---------	---------