

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591306

研究課題名(和文)パーキンソン病の画像バイオマーカーの開発

研究課題名(英文)Development of biomarker of Parkinson disease using Neuroimaging

研究代表者

谷脇 考恭 (TANIWAKI, Takayuki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80284496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病に有用なバイオマーカーの確立目的で、健常人、パーキンソン病患者、症候性パーキンソニズムにおける基底核運動回路の機能結合を、手指運動課題と機能的MRIを用いて比較検討した。共分散構造解析の結果、パーキンソン病患者および症候性パーキンソニズム患者では、健常人と比較して視床と一次運動野との機能結合が低下していた。また症候性パーキンソニズム患者のみで、被殻と淡蒼球間の機能結合が低下していた。以上の解析がパーキンソン病のバイオマーカーとなることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to establish the biomarker of PD by comparing the BGTM connectivity between control, PD and Atypical Parkinsonism (AP). PD patients, AP patients and age-matched control subjects performed a protocol involving finger movements, while being scanned with functional magnetic resonance imaging. Analysis using structural equation modeling (SEM) exhibited reduced connectivity from the thalamus to the motor cortices in AP and PD patients compared with control group, while there was disturbed connectivity within the lentiform nucleus only in the AP group. These results suggest the utility of SEM for biomarker of PD.

研究分野：内科系臨床医学

キーワード：神経内科学 神経機能画像学 機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はパーキンソニズムのうち約 75% を占めるが、約 25% は症候性パーキンソニズムである。後者には血管性・薬剤性パーキンソニズムや、変性疾患(進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症)などが含まれる。パーキンソン病は薬物療法が有効であり、予後もかなり改善されているが、症候性パーキンソニズムは有効な治療法はなく、特に変性疾患は予後不良であることから、臨床上両者を鑑別することは極めて重要である¹⁾。しかしながらパーキンソン病と症候性パーキンソニズムの鑑別は、臨床像が典型的であれば容易であるが、非典型例や初期例では困難なことが多い²⁾。そのためパーキンソン病に対する診断バイオマーカーが必要である。

パーキンソン病では基底核運動回路の回路構成部位同士の結合異常が、病態生理の本質と言われている³⁾。つまり結合変化を捉える方法(機能結合解析)を用いればパーキンソン病のバイオマーカーとなりうると推定される⁴⁾。しかしながら、過去の報告は大脳皮質の運動関連領域が断片的に検討されているのみである。

私どもは最近、機能的 MRI(以下 fMRI)を用い、若年健常人において基底核運動回路を活性化する運動課題を開発し、機能結合解析の 1 方法(共分散構造解析、Structural Equation Modeling: 以下 SEM)を加えることで基底核運動回路全体の機能変化を、非侵襲的にヒトで解析する方法を、世界で初めて開発した⁵⁾。

2. 研究の目的

本研究では老年健常人、パーキンソン病患者、および症候性パーキンソニズム患者を対象としてこの方法を用いて、(1)老年健常人の基底核運動回路における機能結合の正常モデル

の作成、(2)パーキンソン病の基底核運動回路における機能結合の病態モデルの作成、(3)症候性パーキンソニズムの機能結合の基底核運動回路における病態モデルの作成、(4)3 者のモデルの比較により、パーキンソン病と症候性パーキンソニズムの診断バイオマーカーの確立を目標とした。

3. 研究の方法

機能的 MRI: 高齢健常人 12 例、パーキンソン病患者 12 例および症候性パーキンソニズム 12 例(進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症)を対象とした。課題は左手指の複雑連続運動(拇指に順に示指、中指、薬指、小指を合わせ、2 回グーパーを作り、次に拇指に小指、薬指、中指、示指を合わせる。これを 40 秒間繰り返す)を自分のペース(できるだけ遅く、少し遅く、自分のペース、少し速く、できるだけ速く)での施行。各エポックの前に音声で、ペースおよび休息を指示した。ペースの与え方はランダムな配列とした。休息—運動—休息—運動を計 5 回ずつ繰り返すブロックデザインとし、課題施行中に fMRI を撮像した。ビデオカメラで被検者の行動を記録し、運動頻度を解析した。fMRI は 1.5 T (シーメンス社製、Symphony)を用い、撮像条件は TR 4sec、TE 50msec、flip angle 90 度、1 scan 32 スライス、スライス幅 3mm、Matrix 64 x 64 とした。1 session は 400 秒 (100 scan)で 1 エポックは 40 秒 (10 scan)。データ解析は SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いた。位置補正、標準化(ソフトの標準脳に形を合わせ、加算平均できるようにする)、平滑化の後に、Random effect analysis 法を用いて、12 例のデータをグループ化した。その際にパラメトリック解析も行い、運動頻度に関係なく課題により活性化される部位

(Main Effect)、および運動頻度に相関して活性化される部位(Linear Effect)を、大脳基底核運動回路内に求めた。また各群における脳活動分布の差も求めた。閾値はいずれも $p < 0.001$ 、uncorrected ($Z < 3.09$)を採用した。

さらに回路全体の機能結合を解析する目的で、共分散構造解析、(Structural Equation Modeling: 以下 SEM)を追加した。Linear Effect 解析にて活性化を認めた部位において、BOLD 信号の変化率を fMRI の時間経過に沿って調べ、部位同士の相関係数をピアソン法により計算し、相関行列を作成した。そのデータを大脳基底核運動回路の構造モデルに合わせ、LISREL (Scientific Software, Chicago IL)を用いて径路係数を計算し、機能結合のモデルを作成した。

4. 研究成果

脳活動分布は Main Effect にて、3 群とも基底核運動路内の被殻、淡蒼球、視床、補足運動野、一次運動野間に有意の活動を認めた。

(図1)

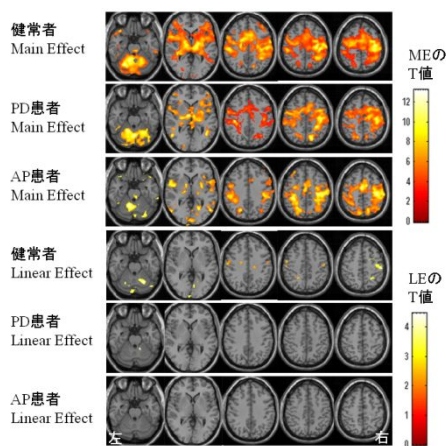


図1. 脳活動分布

また、各群における脳活動は、Main effect (図2)、Linear effect (図3)とも基底核運動路内に有意な差を認めなかった。

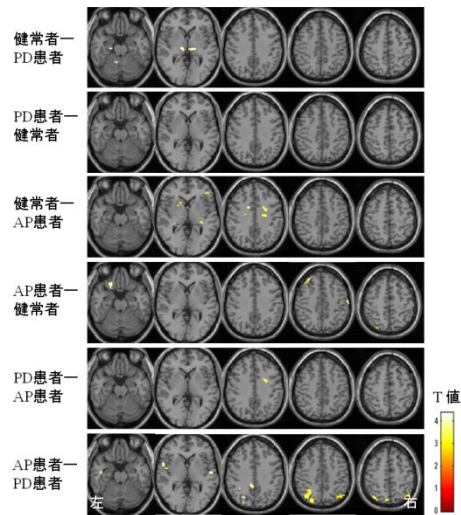


図2. 脳活動分布の差(Main Effect)

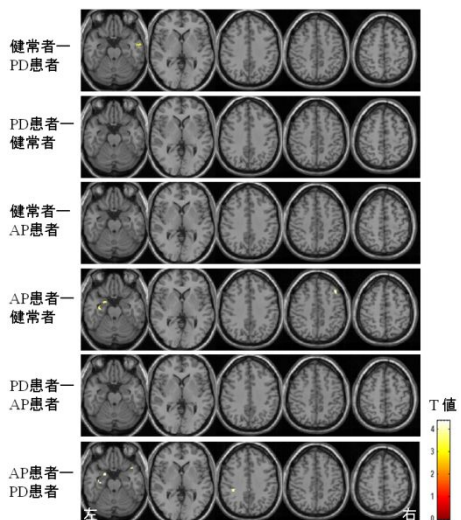


図3. 脳活動分布の差(Linear Effect)

一方 SEM 解析では、高齢健常者の基底核運動路内において被殻、淡蒼球、視床、補足運動野、一次運動野間に有意の機能結合(径路係数)を認めた。一方パーキンソン病患者および症候性パーキンソニズム患者では、視床と補足運動野、視床と一次運動野との機能結合が低下していた。さらに症候性パーキンソニズム患者では被殻と淡蒼球間の機能結合が低下していた(図4)。

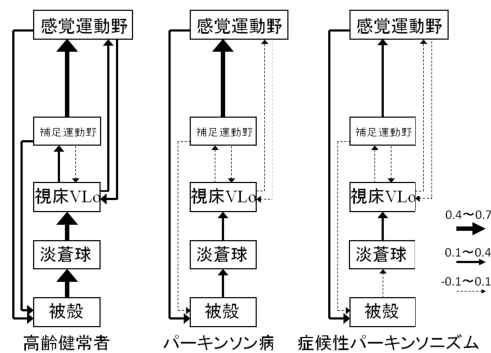


図4. 右基底核路の機能連関(径路係数)

機能的MRIの研究より、視床と大脳皮質運動野との機能結合低下が、パーキンソン病および症候性パーキンソニズムのバイオマーカーとなることが判明した。さらに両者の鑑別として被殻と淡蒼球間の機能結合がバイオマーカーとなることが示唆された。

<引用文献>

Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*. 58, 2002, 575-580.

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 12, 1997, 133-147.

DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 13, 1990, 281-285.

Rowe JB. Connectivity Analysis is Essential to Understand Neurological Disorders. *Front System Neurosci* 4, 2010, 1-13.

Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S. Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: different activation patterns between self-initiated and externally triggered movements. *Neuroimage*. 31, 2006,745-753.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Yamashita KI, Taniwaki Y, Utsunomiya H, Taniwaki T. Cerebral blood flow reduction associated with orientation for time in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease patients. *Journal of Neuroimaging*(査読有)24(6): 590-4, 2014
DOI: 10.1111/jon.12096.

Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, Sakai N, Matsuishi T, Yoshino M. An adult patient with mucopolysaccharidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism. An adult patient with mucopolysaccharidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism(査読有)35(5): 462-5, 2013
DOI: 10.1016/j.braindev.2012.07.009.

Kiyohara C, (他 16 名), Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (Collaborators; Taniwaki T). MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*(査読有) 28(2):138-43, 2013. DOI:なし、Free

Taniwaki T, Yoshiura T, Ogata K, Togao O, Yamashita K, Kida H, Miura S, Kira J,

Tobimatsu S. Disrupted connectivity of motor loops in Parkinson's disease during self-initiated but not externally-triggered movements. Brain Research (査読有) 1512:45-59, 2013

DOI: 10.1016/j.brainres.2013.03.027.

Miyake Y, (他 13 名), Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (Collaborators; Taniwaki T). Lack of association between BST1 polymorphisms and sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. Journal of the Neurological Sciences (査読有) 323(1-2):162-6, 2012

DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.008.

Miyake Y, (他 13 名), Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (Collaborators; Taniwaki T). SNCA polymorphisms, smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japanese. Parkinsonism & Related Disorders (査読有) 18 (5):557-61, 2012

DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.016.

Okubo H, (他 15 名), Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (Collaborators; Taniwaki T). Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. European Journal of Neurology (査読有) 19:681-8, 2012

DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03600.x.

Miura S, Kida H, Nakajima J, Noda K, Nagasato K, Ayabe M, Aizawa H, Hauser M, Taniwaki T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease: Analysis using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Clinical Neurology and Neurosurgery (査読有) 114

(4): 352-5, 2012

DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.11.008.

〔学会発表〕(計 2 件)

Taniwaki T, Kida, H, Yorita A, Yamashita K-I, Miura S: Disrupted connectivity of motor loops within the basal ganglia in atypical parkinsonism. The 44th Annual Meeting for Society for Neuroscience at Washington DC (USA). 2014 / 11 17

谷脇考恭 : パーキンソン病の病態に迫る ; 機能的 MRI 解析 . 第 44 回日本臨床神経生理学学会 . 福岡国際会議場 (福岡県福岡市) . 2014 / 11 21

〔その他〕

ホームページ等

<http://research.kurume-u.ac.jp>

6. 研究組織

研究代表者

谷脇 考恭 (TANIWAKI Takayuki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号 : 80284496