

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象とした

ドネペジルの予後改善効果に関する研究

研究分担者：森 悦朗（もり えつろう）¹⁾

研究協力者：馬場 徹（ばば とおる）¹⁾

1) 東北大学医学系研究科 高次機能障害学

研究要旨

本研究は、重度嗅覚障害を伴う認知症正常パーキンソン病患者に対してドネペジルを投与した場合、認知症へ移行するリスクをどの程度軽減できるかを検討するために行っている多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験である。研究全体では実薬群・プラセボ群100名ずつの登録が行われ、当院では10症例がエントリーすることとなっている。

A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するPD患者に対するドネペジルのPD認知症発症リスクの改善効果を検討することである。

B：研究方法

多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験

（倫理面への配慮）

本研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）（2008年10月）」及び平成21年4月1日施行の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」を遵守して実施する。

C：研究結果

当院で試験参加中の患者は追跡期間1～1.5年に到達しているが、現時点では認知症発症者は認めていない。だが、経時的な認知機能低下を認める症例も散見される。

D：考察

今後、認知症発症患者が増えてくることが予想される。

E：結論

3年間の観察期間終了時の認知発症率を検討する必要が有る。

F：健康危険情報

重大な有害事象は生じていない。

分担研究報告書

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

分担研究報告書

宮城病院における研究の進捗状況

研究分担者：久永欣哉¹⁾

研究協力者：松本有史¹⁾

1) 国立病院機構 宮城病院 神経内科

研究要旨

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討するために、パーキンソン病患者で当研究の条件に合致し、同意が得られた7名（前年度からの6名および新規1名）に治験薬の投与をおこない、プロトコールに準じて評価をおこなっている。

A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討する。

B：研究方法

当研究のプロトコール（二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験）に準じて、嗅覚テスト（Odour stick identification test for Japanese）、Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised、Clinical Dementia Rating、Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scaleなどを施行し、基準に該当した患者に治験薬の投与をおこなっている。

（倫理面への配慮）

プロトコールに準じて患者の同意を得た（インフォームド・コンセント）。同意しなくても不利益はないことを説明した。現在まで同意撤回の申し出はない。

C：研究結果

昨年度の報告より1名が追加となったため、全体としては以下のような概要である。すなわち、年齢、重症度などにおいて当研究の条件に合致した37名に対し、患者の同意を得て嗅覚テストを施行し、当研究の判断基準で嗅覚障害ありと判定されたのは16名で、うち2名はテスト後に副鼻腔炎の存在が明らかになり、1名は認知機能テストで基準点に達しなかった。認知症状および鼻疾患がなくて嗅覚障害ありと判断された患者の割合はこの3名を除外して34名中13名で、約38%であった。5名は研究への参加の了解が最終的に得られず、8名がエントリーとなった。うち1名が錐体外路症状の増悪と頻尿がみられ一旦休薬とし、これらの症状は改善した。患者の希望があり治験薬を再開したが同様の症状があり投薬を中止したところ改善した。治験薬との因果関係ありと判断し、追跡中止とした。

分担研究報告書

D：考察と結論

7名の患者において投薬の継続に問題なしと判断した。引き続きプロトコールに準じて研究を進めていく。

E：健康危険情報

上述

F：研究発表

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

G：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

特になし

分担研究報告書

パーキンソン病での眼球運動障害

研究分担者：宇川義一¹⁾

研究協力者：榎本博之¹⁾、花島律子³⁾、寺尾安生²⁾

- 1) 福島県立医科大学・医学部・神経内科
- 2) 北里大学・医学部・神経内科
- 3) 東京大学大学院・医学系研究科・脳神経医学専攻・神経内科

研究要旨

パーキンソン病の病態生理・薬剤の病態に対する影響に関して、以下の二つの研究を行った。

一次運動野内在のリズムの解析：3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。このリズムにパーキンソン病で異常があることを示し、疾患のバイオマーカーとなる可能性を示した。

運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果：QPSによる運動野の可塑性の検討を行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。L-ドーパは両方向性可塑性を増強した。この効果が薬剤の作用機序の一部を説明できる可能性がある。

A：研究目的

嗅覚障害により premotor period のパーキンソン病診断を試みる本研究の中で、疾患のバイオマーカーとして役立つ磁気刺激の検査がないかを検討した。また、抗パーキンソン病薬の作用機序の解明として、ヒトの脳での神経可塑性を検討する磁気刺激を用いた手法により、薬剤の可塑性への影響について検討した。

B：研究方法

今回は、一次運動野内在のリズムの解析を、3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。さらに、QPSによる運動野の可塑性の検討を

行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。

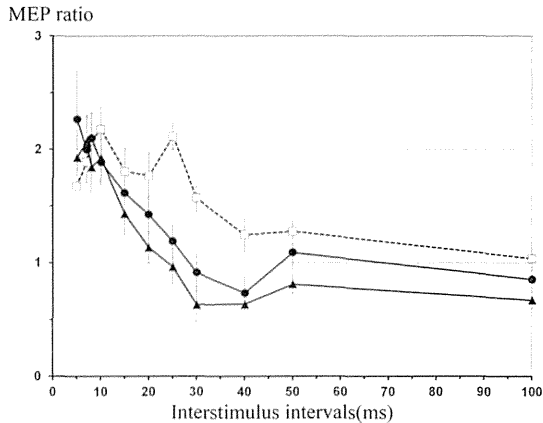
C：研究結果

一次運動野内在のリズムの解析(文献2)：

主な結果を下図に示す。

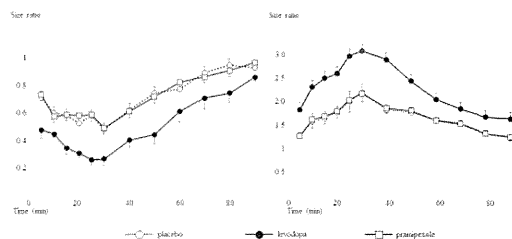
正常者の平均のタイムコースを□、パーキンソン病患者オン時を●、オフ時を▲で示す。横軸が刺激の時間間隔、縦軸が MEP の大きさをベースラインの反応との比率で示す。正常者で見られる 25ms 刺激間隔 (40Hz のリズム) が消失している。

分担研究報告書



運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果(文献 5) :

偽薬負荷後の可塑性のタイムコースを示す。黒丸がL-DOPA一錠負荷後のタイムコースで、白丸が偽薬での結果である。LTPもLTDもドパミン投与により、増強された。



D : 考察

一次運動野の内因性リズムに関しては、正常者では40Hzのリズムがあるのに対して、パーキンソン病ではそのリズムが消失していた。このリズムの消失は、大脳基底核障害を反映していると考えられ、疾患のバイオマーカーとなる可能性がある。

一次運動野の可塑性がドパミンにより増強される事が判明した。この事実は、ドパミンが一次運動野の柔軟性を増すことを示唆し、

ドパミンのパーキンソン病に対する臨床効果の一部をこの機序が説明できる可能性がある。

E : 結論

パーキンソン病のバイオマーカーとなる可能性のある生理学的所見を発券した。今後、においの検査とともに、ドネペジルの効果を判定する客観的指標となるかもしれない。

ドパミンの抗パーキンソン病薬として機序の一部を説明できる可能性の生理学的所見を得た。今後、本研究を進めるうえで重要な情報を提供した。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. *Clin Neurophysiol*, 124 (8), 1491-1506, 2013
- 2) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y. Triad-conditioning transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 7(1): 74-79, 2014
- 3) Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y. Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man. *J Neurosci*, 34(33):11131-11142. 2014

分担研究報告書

- 4) Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Mochizuki H, Mori H, Murata M, Nomoto M, Takahashi R, Terada A, Tsuboi Y, Ugawa Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tiley BC, Luo S, Wong L, Lapelle NR, Goetz CG, MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group. Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version. *Mov Disord Clin Pract*. 200-212, 2014, doi:10.1002/mdc3.12058. 2014, 2 : 学会発表
なし
H : 知的所有権の取得状況（予定を含む）
1 : 特許取得
なし
2 : 実用新案登録
なし
3 : その他
なし
- 5) Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. *J Neural Transmission* (in press). 2015
- 6) Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S. Effects of rTMS over presupplementary motor area on fronto-basal-ganglia network activity during stop-signal task. *J Neurosci* (in press). 2015

分担研究報告書

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病におけるドネペジルの予後改善効果および頭部 MRI を用いた画像解析に関する研究

研究分担者：氏名 服部 信孝¹⁾

研究協力者：氏名 波田野 琢¹⁾

1) 順天堂大学大学院研究科 神経学講座

研究要旨

パーキンソン病は振戦、無動、固縮、姿勢反射障害を中心に運動症状が前景に立つ神経変性疾患であるが、近年、運動症状以外にも嗅覚障害、認知症、自律神経障害など多彩な非運動症状が合併することが知られるようになった。また、嗅覚障害の重症度は認知機能障害の予測因子となることが示唆されている。嗅覚障害が重度の症例に関してドネペジル有効性を検討する多施設共同研究に患者を enroll した。また、これらの患者 28 症例に関して頭部 MRI 拡散強調画像を解析した。嗅覚障害が強い症例は嗅覚路の拡散テンソルは異常を認めなかったが、前帯状回、前帯状回、右紡錘状回、左上前頭回皮質の容積が低下しており、認知機能障害との関連が示唆された。

A : 研究目的

パーキンソン病は振戦、無動、固縮、姿勢反射障害が前景となる疾患であるが、近年、嗅覚障害、認知機能障害、精神症状、自律神経障害などの多彩な非運動症状が問題となることが報告されている。特に、認知機能障害は患者のみならず、介護者にも負担になることが知られている。また、認知機能障害が出現すると幻覚や精神症状が出現しやすくなり、患者の生活の質に多大な影響を与えることが知られている。そのため認知機能障害を早期発見して予防する事はパーキンソン病の治療に重要である。最近、本研究の主任研究者である東北大学、武田篤らのグループより嗅覚

障害が重度である場合 3 年後には認知機能障害が発症するリスクがあることが明らかとなった。つまり、嗅覚障害は認知機能障害の predictor になり得ることが示唆された。そこで、本研究では嗅覚障害が重度のパーキンソン病に対して、早期より治療介入を行い、認知症の発症を抑制出来るかどうかを検討する事が目的である。研究分担の当施設では本研究で enroll した症例に対して頭部 MRI 拡散強調画像を施行し、嗅覚障害と関連した画像変化を抽出し診断の一助になるかどうかを検討する事を目的とする。

分担研究報告書

B：研究方法

本研究は多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験である。外来通院中で重度嗅覚障害を示す PD 患者を無作為に実薬群、プラセボ群の 2 群に割り付け、3 年 (156 週) 後の PD 認知症の発症率を比較する。実薬群にはドパミン補充療法を含む標準治療にドネペジルを追加し、プラセボ群には標準治療にプラセボを追加する。認知機能障害は Mini-Mental State Examination (MMSE)、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) により認知機能評価を行う。嗅覚障害に関しては PD の嗅覚障害に関する評価として報告されている OSIT-J を用いる。運動機能に関しては unified PD rating scale (UPDRS)-part III および MDS-UPDRS を用いて評価する。今回 27 症例について拡散テンソル像・拡散尖度画像、3D-T1 強調像を撮像した。その後、各種テンソルパラメータ map を計算し、age match した正常群 10 症例と画像統計解析を用いた群間比較、各種臨床指標との相関解析を行った。

倫理面への配慮

本研究で選択したドネペジルについてはすでに 10 年以上アルツハイマー型認知症に対する治療薬として使用されており、その有効性と安全性は確立している。また PD 認知症に対する臨床試験も海外で行われ有効性ととも、安全性・忍容性も確認されている。但し、一般的に抗コリン剤が PD の治療に用いられていることから、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、運動機能低下が発現または疑われる場合の対処法を予め定め、副作用対策を徹底する。ただし、これまでに報告された認知症を伴う PD に対するドネペジル治療

では運動障害は悪化せず、むしろ認知機能障害や転倒防止に有用であると報告されている。認知症が発症した場合は直ちに治療を開始する旨を周知徹底し、無駄に研究を持続させない。なお、同意説明の際には、研究に参加しても、研究途中で同意を撤回しても、全ては患者本人又は代諾者の自由意思であり、どのような選択をしても何ら不利益を被ることなく、通常治療を受けられることを必ず含めることとする。また、割付による不利益は無いものとする。

C：研究結果

OSIT-J で 4 点以下を重度嗅覚障害と判断し、本臨床研究の選択基準を満たし、除外基準を満たさなかった 6 症例にドネペジル実薬およびプラセボを投与した。1 症例は経過観察器で薬剤の内服に誤りがありドネペジル実薬を内服したため中止となり、1 症例は吐き気が強く服薬できず脱落した。また、1 症例に関しては不慮の交通事故で死亡されている。残りの 3 症例に関しては安全に継続できている。また、6 症例以外に本研究の基準を満たさなかった 28 症例 (男性 17 人、平均年齢 68.8 ± 8.0 、平均ヤール重症度 2.8 ± 0.6)、並びにコントロール群 10 症例 (男性 4 人、平均年齢 68.0 ± 12.2) を合わせた 38 症例に関して頭部 MRI の検討を行った。Tract Based Spatial Statistics (TBSS)、freesurfer、Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) による画像解析の結果、右帯状回海馬部白質 fractional anisotropy (FA) と左前帯状回皮質厚、左下側頭回皮質厚が嗅覚障害スコアと相関傾向を示した。これらの定量値を独立変数とした重回帰分析の結果、右下側頭回皮質厚 ($\beta=0.418$ 、95% CI=1.

分担研究報告書

586～13.484)、右海馬白質FA ($\beta=0.409$ 、95% CI=8.577～80.252) が有意に嗅覚障害スコアに影響を与えることが示された。

D : 考察

拡散テンソルで嗅覚径路に明らかな障害はみとめず、二次嗅覚野として知られる前帯状回が低下していた事より、PDにおける嗅覚障害は一次的な障害というよりも嗅覚を皮質で判別する能力が低下している可能性が考えられた。

E : 結論

我々の研究結果から、右下側頭回皮質厚の減少が嗅覚障害の一因であることが示された。右下側頭回皮質厚測定が嗅覚障害のサロゲートマーカーとなる可能性がある。

F : 健康危険情報

1 症例について、軽度の吐き気で内服出来ず脱落した。検討中止後速やかに改善しており、特に追加治療は必要なかった。吐き気はドネペジルの副作用として知られている。

G : 研究発表

1 : 論文発表

1) Hatano T, Funayama M, Kubo SI, Mata IF, Oji Y, Mori A, Zabetian CP, Waldherr SM, Yoshino H, Oyama G, Shimo Y, Fujimoto KI, Oshima H, Kunii Y, Yabe H, Mizuno Y, Hattori N. Identification of a Japanese family with LRRK2 p. R1441G-related Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2656. e17-23

2) Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2014;56:251-8.

2 : 学会発表

- 1) パーキンソン病における嗅覚障害と脳微小構造変化の相関解析～皮質厚、灰白質容積、白質変性の評価:第42回日本磁気共鳴医学会大会:鎌形 康司,波田野 琢,阿部 修,奥住 文美,堀 正明,鈴木 通真,下地 啓五,錦織 瞭,濱崎 望,佐藤 秀二,服部 信孝,青木 茂樹:2014年9月18～20日:京都
- 2) 高分解能 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging を用いたパーキンソン病黒質変性の評価:第42回日本磁気共鳴医学会大会:鎌形 康司,波田野 琢,奥住 文美,堀 正明,阿部 修,鈴木 通真,錦織 瞭,下地 啓五,濱崎 望,鈴木 由里子,服部 信孝,青木 茂樹:2014年9月18～20日:京都
- 3) Identification Of A Japanese Family With Parkinson's Disease Due To The Lrrk2 P. R1441G Mutation; 18th International congress of Parkinson's disease and movement disorders. Hatano, T., Funayama, M., Kubo, S.-I., Mata, I. F., Oji, Y., Mori, A., Zabetian, C. P., Waldherr, S., Yoshino, H., Oyama, G., Shimo, Y., Fujimoto, K.

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）
「重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究」

分担研究報告書

-I., Oshima, H., Kunii, Y.,

Yabe, H., Mizuno, Y., Hattori, N.

Stockholm Sweden June 8-12, 2014.

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

分担研究報告書

パーキンソン病患者の錯視出現について

研究分担者：村田美穂¹⁾、

研究協力者：塚本 忠¹⁾、小林 恵¹⁾、西野 希¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨：我々はこれまで、パーキンソン病(PD)患者は健常人なら錯視が出現するはずの図形をみても錯視を認めない場合が多いことを報告した。その中で、Herrman 格子錯視、Kanizsa の三角形錯視、色彩拡散錯視が健常対照と比べて錯視の出現率が低いことを見いだした。健常人ならば惹起される錯視が PD で惹起されにくい理由を、視点を固定してしまい周りを見ていないため錯視現象(同化・抑制)が起こらないのではないかと仮定して視点の移動を調べる。

A：研究目的

非侵襲的に視点を追跡する装置 (EyeTracker®) を利用し、PD 患者で錯視図形を注視する時に視点がどのように動いているのかを検査する。

B：研究方法

対象は PD 患者 6 人(男 4,女 2)、健常対照 (NC)4 人(男 1,女 3)。PD 群は男女比 4:2、平均年齢 64.3 歳、平均罹病期間 7.2 年、平均 Hoen&Yahr 度 2 度、平均 MMSE29.8/30。PD 群で幻覚がある症例は 1 例。NC 群は男女比は 1:3、平均年齢 55.8 歳。健常対象と PD の間で、錯視出現率に差が出た①Herrman 格子錯視、②その変形、③ Kanizsa の三角形、④その変形、⑤色彩拡散錯視、⑥その変形の 6 つの図形を 13 インチのモニタ画面で 10 秒ずつ注視させた。注視時の視点を EyeTracker® で非侵襲的に追

跡し解析した。検査を行なう部屋は同じ部屋で行い、証明は同一の条件とした。眼鏡をしていても視点追跡ができていないことは較正する際に確認している。

C：研究結果

錯視の出現は NC 群では Herrman 格子錯視で 1 名のみ錯視が出現せず、他には出現した。この錯視非出現者には Kanizsa 三角形錯視でも錯視が出現しなかった。PD 群では Herrman 格子錯視で 3 名(50%)に錯視が出現せず、Kanizsa 三角形変形図では 3 名(50%)に錯視が出ず、色彩拡散図では 5 名(83%)に錯視が出現しなかった。

D：考察

Herrman 格子錯視、Kanizsa 三角形錯視、色彩拡散錯視などで、PD には錯視が出にくいのが、試行中の視点の動きを観察することで、PD では健常人にくらべて、視点の移動が少なく、1

分担研究報告書

点にとどまる時間が長い傾向が観察された。1
点を見つめることで周囲の錯視を生み出す図
形をみることができず、抑制・同化といった
錯視をもたらす現象が起きない可能性がある。

E：結論

健常人で出現する錯視現象が、PD ではでにく
い錯視図形がある。PD ではコントロールと比
べて、時間あたりに視点を変える数が少なく、
1 点に長時間留まる傾向（Herrman 格子錯視
で1視点あたり継続時間がPD 群で平均0.610
秒、NC 群で0.351 秒）がある。

F：健康危険情報

特になし

G：研究発表

なし

1：論文発表

なし

2：学会発表

平成 27 年 5 月神経学会総会ポスター発表(予
定)

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

分担研究報告書

相模原病院に於ける研究進捗状況

研究分担者：長谷川一子¹⁾

研究協力者：公文綾¹⁾、小林由香¹⁾、荻原和美¹⁾、石山宮子¹⁾

1) 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

「重度嗅覚障害を有するパーキンソン病患者にドネペジルを投与することにより、認知症の合併が抑制される」との作業仮説のもとに多施設共同二重盲検試験を開始した。当院の目標登録証例数は10症例の研究組み入れ後、現時点で8症例の継続ができてい。現時点では8症例において認知症発現はなく、重大な副作用の事例はない。

A：研究目的

主任研究者の作業仮説である「重度嗅覚障害はパーキンソン：以下PDの認知症発症の予測因子である」を元に、重度嗅覚障害を呈し、かつ認知機能が正常なるPD患者に対してドネペジルを投与することにより認知症発症リスクが軽減するかを多施設共同研究で開始し、現在、研究を継続中である。

B：研究方法

認知障害を示さない通院中で重度嗅覚障害があるPD患者で、本研究の参加同意が得られた症例を対象とし、ドネペジルのランダム化二重盲検試験：RCTに組み入れた。エンドポイントは認知症発症もしくは研究終了時。（倫理面への配慮）

試験実施に当たって、当院の倫理委員会に本研究遂行に対する承認を得ると同時に、臨床研究の指針を遵守した。

C：研究結果

当院の目標登録患者数は10症例で比較的早期に研究に組み入れることができた（男性4名、女性6名）。介入研究の途中で2症例の脱落があったが、それぞれの事由は1症例は希望により脱落、2症例目は腹部手術（偶発症）のため他院入院による脱落であった。現在、8症例について継続研究を行っているが、最後に組み入れした症例も経過1年をすぎ、重大な副作用や明らかな認知障害の発現はない。した。現時点では参加症例に、認知機能の発現や重大な副作用事例はない。

D：考察

医師主導治験に類似した形態での研究に参加した。参加目標症例に達し、当院での研究進捗状況は良好である。

E：結論

RCTを開始し、日本発のPD認知症のドネ

分担研究報告書

ペジルによる抑制効果の証明が待たれる。

(www.interscience.wiley.com).

DOI:10.1002/mdc3.12058

F : 健康危険情報

なし

5) Mizuno Y, Nomoto N, Hasegawa K et al; Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. PRD 2014.

G : 研究発表

1 : 論文発表

1) Yokoyama T, Ishiyama M, Hasegawa K, et al: Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation. *Neuropathology* 34:27-31, 2014.

6) LV Kalia, AE Lang, K Hasegawa et al ; Clinical correlations with Lewy body pathology in *LRKK2*-related Parkinson's disease. *JAMA Neurology*.2014

2) Yokoyama T, Nakamura S, Horiuchi E, Ishiyama M, Kawashima R, Nakamura K, Hasegawa K, et al: Late onset GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease: an autopsy case. *Neuropathology* 2013

7) Takahashi Y, JaCALS et al: ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *The American Journal of Human Genetics* 93, 900–905, November 7, 2013

3) Egawa N, Hasegawa K, et al: Response to comment on “ drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Science translational Medicine* 2013

8) Watanabe H, Hasegawa K et al: Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2014; Early Online: 1–7

4) Kashiwara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K et al: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group: Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version. *MovDisord* Published online 23 June 2014 in Wiley InterScience

9) 長谷川一子：ハンチントン病pp860-861. 今日の治療指針 私はこう治療している. 監修 山口徹, 北原光夫, 総編集: 福井次矢, 高木誠, 小室一成 医学書院 2014

10) 長谷川一子：ジストニアの定義と分類. 神経症候群（第2版）—その他の神経疾患を含めて—日本臨床 新領域別症候群シリーズ 27 : 201-206, 2014

11) 長谷川一子：ドパ反応性ジストニア：芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠

分担研究報告書

- | | |
|---|--|
| 損症, セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症, チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症, ピルボイル-テトラヒドロピオプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症. 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—日本臨床 新領域別症候群シリーズ 27 : 232-239, 2014. | いパーキンソン病の治療と自己管理の基本. マックス41 : 1-6, 2013. |
| 12) 長谷川一子: パーキンソン病の運動症状とその病態生理. MDSJ 第三回日本パーキンソン病・運動障害疾患学会教育研修会「明日から役立つパーキンソン病の基礎」MDS pp27-31, 2014. | 22) 長谷川一子: 首下がり症候群. 遺伝性脊髄小脳変性症に伴う首下がり症候群—Machado-Joseph病など. 神経内科81 : 50-56, 2014 |
| 13) 長谷川一子: Huntington 病 神経内科研修ノート 永井良三総監修 診断と治療者 pp290-292.2014 | 23) 長谷川一子: Huntington病の症候・病態から新たな薬物療法まで. 神経治療学 31 : 552, 2014. |
| 14) 長谷川一子: パーキンソン病の非運動症状. 難病と在宅ケア19 : 33-36, 2013. | 24) 長谷川一子: 神経変性疾患①パーキンソン病とパーキンソン病関連疾患. Brain Nursing 30 : 82-84, 2014. |
| 15) 長谷川一子: Huntington病と認知障害. 神経内科 80 : 24-33, 2014 | 25) 長谷川一子: 神経変性疾患②ハンチントン病. Brain Nursing 30 : 85-87, 2014. |
| 16) 長谷川一子: 新規ドパミンアゴニストと既存薬の使い分け. 「進化するパーキンソン病診療」. Progress in Medicine 34 : 49-53, 2014. | 26) 堀内恵美子, 長谷川一子: パーキンソン病の振戦. 治療96 : 1585-1589, 2014. |
| 17) 長谷川一子: Huntington病と認知障害. 「症候性dementia」神経内科 80 : 24-33, 2014. | 2 : 学会発表
なし |
| 18) 長谷川一子, 下村登喜夫, 高橋一司, 坪井義夫: ドパミンアゴニスト徐放性製剤の使い方とその治療戦略. Pharma Medica 32 : 80-85, 2014 | H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)
1 : 特許取得
なし |
| 19) 長谷川一子: パーキンソン病 ENTONI 166 : 96-101, 2014. | 2 : 実用新案登録
なし |
| 20) 長谷川一子: 脊髄小脳変性症のすべて 脊髄小脳変性症の症状と対応. 難病と在宅ケア 20 : 44-48, 2014. | 3 : その他
なし |
| 21) 長谷川一子: 進行期の患者さんに伝えた | |

分担研究報告書

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病における扁桃体神経回路

研究分担者：祖父江元¹⁾²⁾、渡辺宏久¹⁾²⁾

研究協力者：米山典孝²⁾、原一洋²⁾、伊藤瑞規²⁾、川畑和也²⁾

エピファニオ バガリナオ¹⁾

1) 名古屋大学脳とこころの研究センター

2) 名古屋大学神経内科

研究要旨

認知機能は正常で、重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病を対象に、脳容積画像、拡散 MRI (TBSS)、安静時機能的 MRI (独立成分分析、扁桃体に関心領域を設定した seed based analysis) を用いた解析を行い、脳萎縮は軽微で、拡散 MRI で異常はなく、デフォルトモードネットワーク・セイリアンスネットワーク・エグゼクティブコントロールネットワークなどは保たれている段階から、扁桃体、特に基底外側複合体をハブとする神経回路が広範かつ高度に障害されていることを見出した。扁桃体神経回路破綻は、重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病における認知症発現に重要な役割を果たしている可能性がある。

A：研究目的

パーキンソン病において重度嗅覚低下が認知機能低下と関連することは知られているが、その病態は明らかにされていない。今回、安静時機能的 MRI を用い、重度嗅覚低下 PD 群と嗅覚非低下 PD 群および健常群における脳内神経回路の状態を比較、検討する。

B：研究方法

MMSE 27 点以上で明らかな認知症を呈さないパーキンソン病を対象とし、Odor Stick Identification Test for Japanese (OSI-J) を用い、4 点以下を重度嗅覚低下としてスクリーニングを行った。全例で 3.0T 頭部 MRI を

施行し、撮影時に 2mm 以上の動きがあった症例は除外するとともに、ACE-R が 87 点未満であった症例も解析時に除外し、15 例を組み入れた。検査時年齢、罹病期間、ACE-R、MMSE、MDS-UPDRS I から IV で有意差の無いパーキンソン病 15 例、さらに検査時年齢、ACE-R、MMSE を一致させた 15 例をコントロールとして組み入れた。MRI の解析は、脳容積画像と Tract based spatial statistics (TBSS) に加え、安静時機能的 MRI では独立成分分析とともに、扁桃体の 3 種類の解剖学的領域（中心内側複合体、基底外側複合体、表層神経核）に関心領域を設定した seed based analysis を行った。

分担研究報告書

（倫理面への配慮）

名古屋大学倫理委員会にて承認を受け、文書による同意を得て研究を行った。

C：研究結果

重度嗅覚低下群では脳容積画像において右扁桃体に軽微な萎縮を認め、独立成分分析では、デフォルトモードネットワークなどの安静時脳機能ネットワークで軽微な異常を健常群に比して認めた。TBSS では明らかな異常を認めなかった。重度嗅覚低下のある群では、右基底外側複合体に関心領域を設定した seed based analysis において大脳皮質とのネットワークが広範かつ高度に障害されていた。

D：考察

重度嗅覚低下は、パーキンソン病における、認知症発症の危険因子であることが知られている。嗅神経は梨状野、嗅結節、扁桃体、嗅内野などに投射し、さらにこれらの領域は、眼窩前頭皮質、視床、視床下部、海馬体との連絡していることから、嗅神経から辺縁系への病理学的進展が病態の1つとして考えられる。しかしながら、臨床的には幻覚、遂行機能低下、視空間能低下など、パーキンソン病に伴う認知症で認められる症状との関連、病理学的には、前頭葉、頭頂葉連合野、視覚野への進展を考える場合には、別の病態を考慮する必要がある。

今回我々は、重度嗅覚低下のある群では、嗅覚低下の無い群に比べて基底外側複合体に関心領域を設定した seed based analysis にて大脳皮質との広範なネットワーク障害を認めることを示した。臨床的に認知機能は保たれており、大脳萎縮が軽微もしくは無く、TBSS は正常で、デフォルトモードネットワ

ーク、セイリアンスネットワーク、エグゼクティブコントロールネットワークなどの障害が軽微もしくは無い段階から扁桃体ネットワークの障害を認めることは、重度嗅覚低下とパーキンソン病の認知症との関係を考える上で重要な知見と考えられる。

現時点における問題点として、重度嗅覚低下群と非低下群において男女差を認めている点が挙げられる。男性と女性では脳容積に差があり、これが結果に影響を及ぼしている可能性があるため症例を追加して解析中である。

E：結論

重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病では、認知機能が保たれている段階より扁桃体をハブとする神経回路に広範な障害を認める可能性がある。

F：健康危険情報

なし。

G：研究発表

1：論文発表

- 1) Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol. 2015. [Epub ahead of print]
- 2) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014. [Epub ahead of print]

分担研究報告書

- 3) Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:520-4.
- 4) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:409-14.
- 5) Hara K, Watanabe H, Ito M, et al. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:157-61.

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし