

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