

多系統萎縮症の脳内神経回路解析

研究分担者：祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究協力者：原一洋、今井和憲、川畑和也、米山典孝、榊田道人、坪井崇、

渡邊はづき、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹 名古屋大学大学院医学系
研究科神経内科学

渡辺宏久、バガリナオ エピファニオジュニア 名古屋大学脳とこころの
研究センター

辻河高陽、加藤重典、安井敬三、長谷川康博 名古屋第二赤十字病院神経内

科

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)において Mean diffusivity(MD), fractional anisotropy(FA), voxel-based morphometry (VBM) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、診断に有用であることを報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起こしているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認した。その結果、VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた。以上の結果から MSA では、皮質下の解剖学的回路の異常が先行して出現し、進行に伴って皮質・灰白質病変が出現してくる可能性がある。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は病理学的にオリブ・橋・小脳系と線条体・黒質系と自律神経系に高度な変性が認められる変性疾患である。MSA において Mean diffusivity (MD), fractional anisotropy (FA), voxel-based morphometry (VBM) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、

診断に有用であることを我々は報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起こしているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施

行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認して病態解明を目指すこととした。

B. 研究方法

対象は診断基準を満たした MSA 15 例 (64.8±7.6 歳、男/女 9/6) と年齢と性別で統計学的に有意差のない正常コントロール 15 例 (62.7±4.7 歳、男/女 5/10)。MSA-C が 10 例、MSA-P が 5 例。当病院倫理委員会の承認の上で 3.0T MRI を用いて 3D-T1、拡散テンソル画像、安静時脳機能 MRI を施行し、解剖学的な容積や皮質下の白質回路解析である VBM や TBSS と機能的な回路解析である独立成分分析(ICA)や Seed based connectivity analysis にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR, $P < 0.05$)。

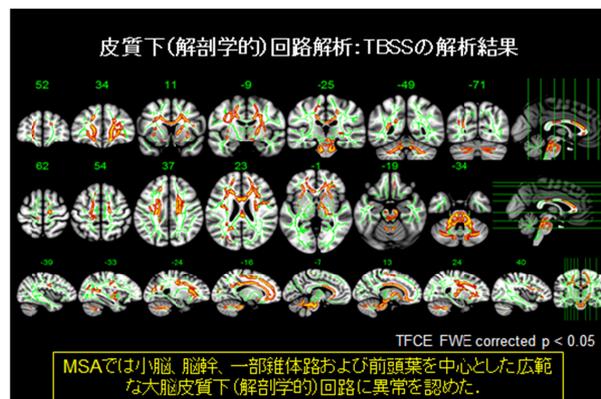
(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部 MRI などは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護される。

C. 研究結果

VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前

頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた。



D. 考察

安静時脳機能 MRI では ICA と Seed based connectivity analysis を用いた。ICA が領域間の機能的結合を可視化し皮質の機能的回路解析であるのに対し、Seed based connectivity analysis は皮質下構造物の機能的結合回路を可視化し機能的な皮質下の回路解析である。一方 TBSS は解剖学的な皮質下の白質回路解析である。

今回の解析では MSA に対して VBM、TBSS、ICA、Seed based connectivity analysis を施行し、健常者と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き、皮質回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、前頭葉の一部との皮質下回路の障害を認めた。また TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下回路の広範な障害を認めた。以上から MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれているものの、そのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めたことから白質異常が先行する可能性があると思われる。

る．今後更なる症例の蓄積が望まれる．

E. 結論

MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれていた．しかしそのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めたことから白質異常が先行する可能性があると思われる．

[参考文献]

1. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 722-8.
2. Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2008; 271: 40-6.
3. Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 222-3.
4. Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(2): 157-61.

F. 健康危険情報

特になし．

G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1. 論文発表

特になし．

2. 学会発表

特になし．

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし．

2. 実用新案登録

特になし．

3. その他

特になし．