

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

パーキンソン病の臨床研究

研究分担者： 望月秀樹

国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科 神経内科

**研究要旨**

パーキンソン病 (PD) 関連疾患を含めた神経筋変性疾患の研究使用を前提とした多施設連携ネットワーク (OCR-NEURO) および神経病理ネットカンファレンスシステムを構築し、多数の生前の臨床・生化学データおよび死後脳組織を蓄積した。同レジストリを用いて幻視、睡眠障害、衝動制御障害などのドパミン補充療法で逆説的に悪化する病態の機能的神経基盤を明らかにした。死後脳組織については、生前同意登録システムを確立し 40 例の開頭剖検および希少な神経変性疾患の病理背景を多数報告した。

**A. 研究目的**

パーキンソン病 (PD) 関連疾患を含めた神経筋変性疾患の研究使用を前提とした生前の臨床・生化学データおよび死後脳組織の蓄積を行うため、開頭剖検の生前同意システムの確立ならびに臨床・生化学データレジストリ、ブレインバンクの構築を目的とする。

**B. 研究方法**

PD 関連疾患レジストリを用いて生前の臨床・生化学データの経時的な蓄積を継続するとともに、大阪大学医学部附属病院に通院する神経変性疾患患者に生前同意システムを広く周知し、本人同意のもと症例登録を行う。生前同意を得た症例が亡くなった際、遺族より開頭剖検の同意を得て神経病理診断を行うとともに半脳組織を凍結保存する。

**(倫理面への配慮)**

本研究は大阪大学医学部附属病院 倫理審査委員会の承認のもと行う。臨床・生化学データの蓄積、剖検生前同意のいずれにおいても本人へのインフォームド・コンセントの上で

文書での同意を取得する。また、死後剖検については改めて家族に諮り文書での同意取得の上で行う。

**C. 研究結果**

PD の臨床・生化学データレジストリ、ブレインバンクを構築し、PD 症状に関する病態解明を行った。

a PD 関連疾患レジストリにおいて 7 年間でのべ 950 症例 (2023 年 2 月時) の臨床データを蓄積し、150 例余の経時フォロー症例を収集した。令和 4 年度には関連病院との連携した多施設臨床研究ネットワーク (OCR-NEURO) を立ち上げた。生前データを用いて、特にドパミン補充療法に不応性の幻視、睡眠障害、衝動制御障害に関連する脳機能ネットワークおよび生化学研究を行い多数の成果を上げた (Brain Comm.2020, npj PD.2022, Neuroimage: Clin.2022, PLOS ONE2022)。さらに同レジストリデータは多数の共同研究にも利用され、PD の病態解明に有効活用された (Br J Radiol. 2022, Sci Rep. 2022)。

b 生前同意システムについて当学倫理委員会承認の承認を得て同意取得を開始した。関連病院との連携構築のため神経病理ネットカンファレンスシステムを当学および大阪刀根山医療センターに導入し、共同研究・教育体制を拡充した。

c 上記生前同意システムのもと 40 例の開頭解剖を行い、半脳凍結処理を行ったパーキンソン病は 11 例にのぼる。ブレインバンク・試料リソース運用を拡充し、希少な神経変性疾患の病理背景を報告した

(Neuropathology 2021, 2022, 2023, Mov Disord.2022)。

#### D. 考察

生前の詳細な臨床データの蓄積と生前同意システムの構築はブレインバンクおよび今後の研究に必須のプラットフォームである。本研究ではレジストリを活用し、非運動症状を始めとした PD の機能的神経基盤を明らかにするとともに、生前情報および死後脳組織を用いて表現型-病理連関を明らかにした。さらに共同研究でもレジストリで蓄積された臨床データが有効活用された。

#### E. 結論

臨床データレジストリを用いて幻視の病態に前頭葉が関連することを明らかにした。生前データの解析だけでなく、生前同意システムを確立したことにより、神経変性疾患の開頭剖検率が向上し、今後、病理背景を含めた検討が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

Gajanan S Revankar, et. al. Ocular fixations and presaccadic potentials to explain pareidolias in Parkinson's disease. Brain Communications, 2 (1), 2020.

Nakano T, et. al. Neural networks associated with quality of life in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Aug;89:6-12.

Kajiyama Y, et. al. Decreased frontotemporal connectivity in patients with parkinson's disease experiencing face pareidolia. NPJ Parkinsons Dis. 2021 Oct 7;7(1):90.

Kimura I, et.al. Neural correlates of impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease: A Japanese retrospective study. Neuroimage Clin. 2022;37:103307.

Ogawa T, et.al. Decreased cerebrospinal fluid orexin levels not associated with clinical sleep disturbance in Parkinson's disease: A retrospective study. PLoS One. 2022; 17(12):e0279747.

Seira Taniguchi, Ariko Yamamoto. Measurement instruments to assess basic functional mobility in Parkinson's Disease: A systematic review of clinimetric properties and feasibility for use in clinical practice. Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science. 2023; 14

##### 2. 学会発表

2021年5月21日 第62回日本神経学会大会

2022年2月28日 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会

2022年6月30日 第45回日本神経科学大会

2022年11月13日 SOCIETY for NEUROSCIENCE Neuroscience2022

2022年12月3日 第46回日本高次脳機能障害学会学術総会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし