

パーキンソン病患者の認知機能低下における複数の神経基盤の解明

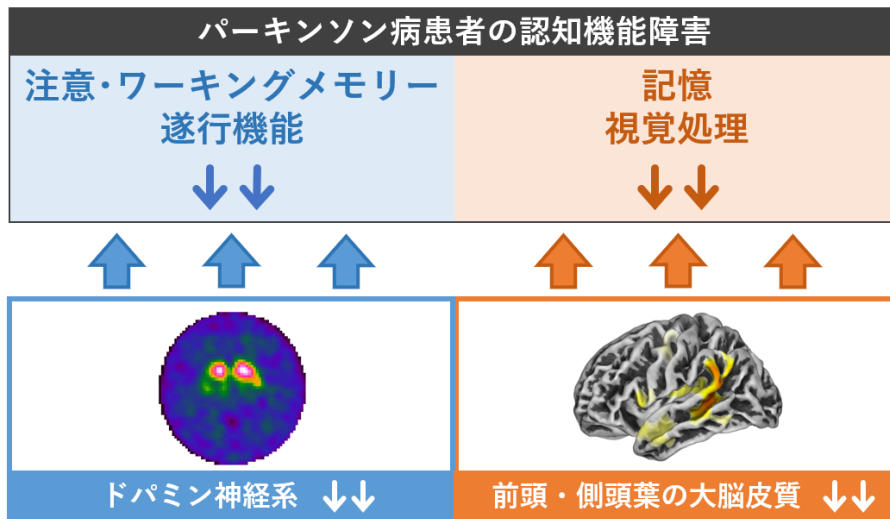
概要

吉村賢二 医学研究科博士課程学生（研究当時、現：大阪市立総合医療センター）、花川隆 医学研究科教授、高橋良輔 同教授、澤本伸克 同教授らの研究グループは、神経変性疾患の一つであるパーキンソン病における認知機能低下の神経基盤として、2つの独立した神経系の障害が関わっていることを示しました。

本研究グループはパーキンソン病患者の認知機能、7テスラ頭部磁気共鳴画像法（MRI）構造画像、ドパミントランスポーター単一光子放射線断層撮像を評価しました。その結果、パーキンソン病患者の認知機能障害において、注意力や遂行機能の低下には線条体、特に尾状核へ投射するドパミン神経の障害が関連している一方、記憶力や視覚機能の障害には大脳皮質の萎縮が関連していることを示しました。また、認知機能が保たれているパーキンソン病患者でも後頭葉や頭頂葉に広範な大脳皮質の菲薄化が見られることも示しました。

本研究はパーキンソン病の認知機能障害の神経メカニズムをより詳細に明らかにすることで、薬物療法の開発や病態解明に寄与できると考えられます。

本研究成果は2024年12月24日午前9時（現地時間）に欧州の国際学術誌“*European Journal of Neurology*”に掲載されました。



研究の結果明らかになった、パーキンソン病患者の認知機能低下における2つの異なる神経基盤とその影響。

1. 背景

パーキンソン病の認知機能障害では、注意や遂行機能、記憶、視覚機能といった様々な領域（認知ドメイン）で機能障害が見られ、かつその進行のスピードも様々です。この多様な症状・経過を説明するため、ドパミン神経系と大脳皮質という 2 つの異なる神経システムの障害が独立してパーキンソン病の認知機能低下に関わっているという仮説（"dual-syndrome hypothesis"）が提唱されてきましたが、この仮説の神経基盤を調べた研究はなく神経学的な裏付けはないままでした。本研究グループでは、複数の画像検査を用いることでパーキンソン病患者の認知機能障害におけるこれらの神経システムの障害と各認知ドメインの機能低下の関連を明らかにすることを目標としました。

2. 研究手法・成果

パーキンソン病患者 155 人を対象に認知機能、ドパミントランスポーター単一光子放射線断層撮像を評価しました。また、同意を得られた 76 人の患者、および 56 人の健常ボランティアでは 7 テスラ頭部磁気共鳴画像法（MRI）構造画像も評価しました。国際学会のガイドラインに準じて複数の認知ドメインの機能を評価し、パーキンソン病患者をその結果に準じて認知機能が保たれている、もしくは軽度認知障害へと分類しました。各認知ドメインの機能と神経障害との関連を調べたところ、注意や遂行機能のドメインの機能は尾状核へ投射するドパミン神経の障害と関連した一方、記憶や視覚処理のドメインの機能は前頭側頭葉の大脳皮質の菲薄化と関連していました。また、軽度認知障害のパーキンソン病患者では健常者に比べ大脳皮質がほぼ全域にわたって萎縮していましたが、認知機能が保たれている患者でも健常者に比べ頭頂葉・後頭葉の大脳皮質に広い範囲で萎縮が見られたことから、大脳皮質については特に前頭葉・側頭葉の障害がパーキンソン病における認知機能障害に重要な役割を果たすことが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

研究グループの知見は、パーキンソン病の認知機能障害に対する治療介入には障害されているシステムに応じてそれぞれ異なるアプローチが必要となり得るため、疾患修飾治療の開発への新たな知見となる可能性を示しています。今回の研究は画像データのみを解析した横断研究のため、今後は縦断研究による変化、それぞれの神経障害の病理学的データなどさらなる評価が必要と考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は澤本伸克教授に対する科学研究費助成事業(21H03290、 21K19447)、日本医療研究開発機構(JP18dm0307003、JP21dk0207055)、高橋良輔教授、山門穂高特定准教授に対する科学技術振興機構(JPMJMS2024)、花川隆教授に対する日本医療研究開発機構(JP18dm0307003)の支援の下で実施されました。

<用語解説>

7 テスラ頭部磁気共鳴画像法 (MRI) : MRI は使用する磁場の強さ (テスラで表される) により画像の鮮明さが異なり、特に磁場が強くなればなるほどより詳細な画像評価が可能となります。現在通常臨床で用いられる MRI は一般的に 1.5 テスラまたは 3 テスラですが、より磁場の強い 7 テスラ MRI を用いることでより詳細な脳の形態評価が可能となります。

遂行機能 : 目的を持った一連の活動を適切に成し遂げるために用いられる認知機能を指します。

ドパミン神経 : 神経伝達物質としてドパミンを分泌する神経であり、中脳にある黒質という神経核から大脳基底核という神経核へ結合しています。

ドパミントランスポーター単一光子放射線断層撮像 : ドパミン神経細胞の表面にあるドパミントランスポーターという分子を可視化することにより、ドパミン神経の障害を定量的に評価することができます。

尾状核 : 大脳基底核と総称される脳深部の構造を成す神経核の 1 つであり、パーキンソン病患者の認知機能に関係することが知られています。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Neural substrates underlying distinct dual cognitive syndromes in Parkinson's disease.

(パーキンソン病における独立した認知機能症候群の神経基盤)

著者 : 吉村賢二¹, 島淳¹, 神辺大輔¹, 古川公嗣¹, 西田聖¹, 和田一孝¹, 坂戸勇介¹, 酒巻-月田春日¹, 寺田裕太¹, 山門穂高¹, 樽野陽亮¹, 中西悦郎¹, 澤村正典¹, 藤本晃司^{2,3}, 伏見育崇³, 岡田知久^{2,3}, 中本裕士³, 花川隆², 高橋良輔¹, 澤本伸克⁴

¹ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

² 京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター

³ 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座

⁴ 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻近未来システム・技術創造部門

掲載誌 : *European Journal of Neurology*

DOI : 10.1111/ene.70022