

主論文の要旨

**Distinct manifestation of cognitive deficits associate
with different resting-state network disruptions in non-
demented patients with Parkinson's disease**

〔 認知症のないパーキンソン病における認知機能低下様式の相違は
異なった安静時ネットワークの異常と関連する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

川畑 和也

【緒言】

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)の高次脳機能低下は認知症発症への重要なマーカーであり、また生活の質にも大きな影響を与える。一方、パーキンソン病の高次脳機能障害の様式は一様ではなく、またその低下に対し脳の神経回路がどのように関与しているのか明らかになっていない。そのため我々は、高次脳機能低下の様式の違いに異なる脳内の安静時脳機能ネットワークが関連しているという仮説を立てて探索的に検討を行った。

【対象及び方法】

認知症のないPD患者72例を対象にした。高次脳機能評価にAddenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)を使用し、その5つの下位項目(注意/見当識、記憶、言語流暢性、言語、視空間認知)を用いて分類を行った。これらの下位項目において、健常者の平均 - 1.5 標準偏差をカットオフとして、全ての下位項目でカットオフを上回った症例を認知機能正常群(PD with normal cognition; PD-NC)に分類し、5つの下位項目の一つでもカットオフを下回ったPD群をクラスター解析によりさらに分類した(Fig.1)。また画像解析に健常者24例を加えた。脳機能画像は独立成分分析を用いて、30の独立成分を抽出し、その中から既知の18の安静時ネットワークを同定し、群間比較を行った。また2つ以上の下位項目でカットオフを下回った複数下位項目低下群と1つのみ下回った単数下位項目低下群との比較も追加的に検討を行った。群間比較から得られた異常な領域を抽出し、機能的結合値を算出した。異なる表現型を呈す認知機能低下群を、機能的結合値を用いてサポートベクターマシンにより線形カーネルで弁別した。

【結果】

PD患者72例のうち、28例(38.9%)が認知機能正常群であるPD-NC群に分類された。残った44例(61.1%)はクラスター解析により、20例の記憶を主体とする下位項目低下群(PD with amnesic cognitive deficits; PD-A)と24例の記憶以外の下位項目低下群(PD with non-amnesic cognitive deficits; PD-NA)に分類された(Table 1)。PD-A群は複数の下位項目低下が多く(80%)、年齢および運動症状スコアもやや高めであった(Table 2)。一方、PD-NA群は一つの下位項目低下が多く(58%)、言語流暢性または視空間認知機能での低下の割合が多かった。

脳機能画像解析では、PD-A群は他の全ての群に比較し、腹側デフォルトモードネットワークの機能的結合が楔前部において低下していた(Fig.2,3)。また健常者と比較し、視空間ネットワークが低下していた。一方、PD-NA群は健常者とPD-NC群に比較し、視覚ネットワークが低下しており、さらに健常者とPD-A群に比較し、小脳脳幹ネットワークが低下をしていた。追加的に施行した複数下位項目低下群と単数下位項目低下群との比較では、複数下位項目低下群において視覚ネットワークと運動感覚ネットワークが低下していた。PD-A群とPD-NA群との直接比較で有意差を認めた、

PD-A 群の腹側デフォルトモードネットワーク内の低下領域と、PD-NA 群の小脳脳幹ネットワーク内の低下領域から機能的結合値を抽出し、サポートベクターマシンにより線形カーネルで弁別をした(Fig.4)。Leave-one-out cross-validation を施行し、その正確率は 86.4%であった。

【考察】

本研究は、我々の知る限りにおいて、パーキンソン病の異なる高次脳機能の低下に対して脳機能ネットワークの異常に相違があることを明らかにした初めての研究である。今回の発見により 1)記憶主体の高次脳機能低下 PD 群において腹側デフォルトモードネットワークと視空間ネットワークが低下している、2)記憶以外の高次脳機能低下 PD 群において視覚ネットワークと小脳ネットワークが低下している、3)複数の下位項目低下群で視覚ネットワークの低下が低下している、4)PD-NC 群での安静時ネットワークでの異常を認めない、5)PD-A 群と PD-NA 群の主要な相違は腹側デフォルトモードネットワークと小脳ネットワークの低下によって区別されうる、ということが明らかになった。

記憶主体の下位項目低下群で機能的結合の低下がみられたデフォルトモードネットワークは、脳内安静時ネットワークの代表的なネットワークのひとつであり、エピソード記憶や心の理論、社会認知などを含む多くの高次脳機能に関わる。また視空間ネットワーク(背側注意ネットワーク)は注意や視空間認知処理などに関わるとされる。これらはアルツハイマー病などでも異常を来すことが知られているが、本研究では認知症のない PD を対象にしており、一般的にアルツハイマー病病理を有する率も高くない。 α シヌクレイン蛋白などのパーキンソン病病理の進展でも高次脳機能低下を促進することがわかっており、パーキンソン病病理に基づく機能異常を反映していると考えられる。

一方、記憶以外の下位項目低下群で視覚ネットワークと小脳脳幹ネットワークに機能的結合の低下を認めた。視覚ネットワークは視覚系処理に関わるといわれる。パーキンソン病では視覚に関連する機能の低下を呈するとともに、脳血流や FDG-PET における代謝の低下を後頭葉に認め、その低下が視覚認知機能や将来の認知症発症と関連しているという報告がある。本研究において、複数下位項目低下群でも視覚ネットワークが低下をしており、認知機能低下に視覚ネットワークの低下が関連している可能性が示唆された。また、小脳脳幹ネットワークは遂行、運動感覚、自律神経、認知などの機能に関連する。特に小脳小葉 VII は認知機能タスクに関連する領域といわれる。興味深いことに PD-NA 群の小脳における低下領域の機能的結合値は、PD-A 群の方が PD-NC 群よりわずかに高い。その小脳の異常が病理学的背景かあるいは代償性機序か現段階では解釈が難しく、今後の検討が必要である。

これらのネットワーク異常のなかで、PD-A 群と PD-NA 群を分けうる、腹側デフォルトモードネットワーク内の楔前部と小脳脳幹ネットワーク内の小脳小葉 VII の二つの領域を同定した。これらの機能的結合値によってサポートベクターマシンで分類す

ると、高い **leave-one-out cross-validation accuracy** を得ることができた。この結果は、高次脳機能低下の様式の違いに異なる脳内の安静時脳機能ネットワークが関連しているという仮説を支持するものであり、また将来の鑑別マーカーや治療のターゲットになる可能性がある。

【結語】

パーキンソン病患者にみられる高次脳機能低下様式の相違は異なる安静時ネットワークの変化と関連していることを明らかにした。その変化のうち、腹側デフォルトモードネットワークと小脳ネットワークとの相違が、記憶を中心とする認知機能低下群と記憶以外の認知機能低下群とを区別した。これらの発見は、臨床病型の違いが異なる病理学的な機序に基づくという仮説を支持するものであり、将来、治療を選択する戦略に新しい視点をもたらす可能性が示唆された。