

パーキンソン病における脳萎縮の3つの異なる空間的・時間的パターン

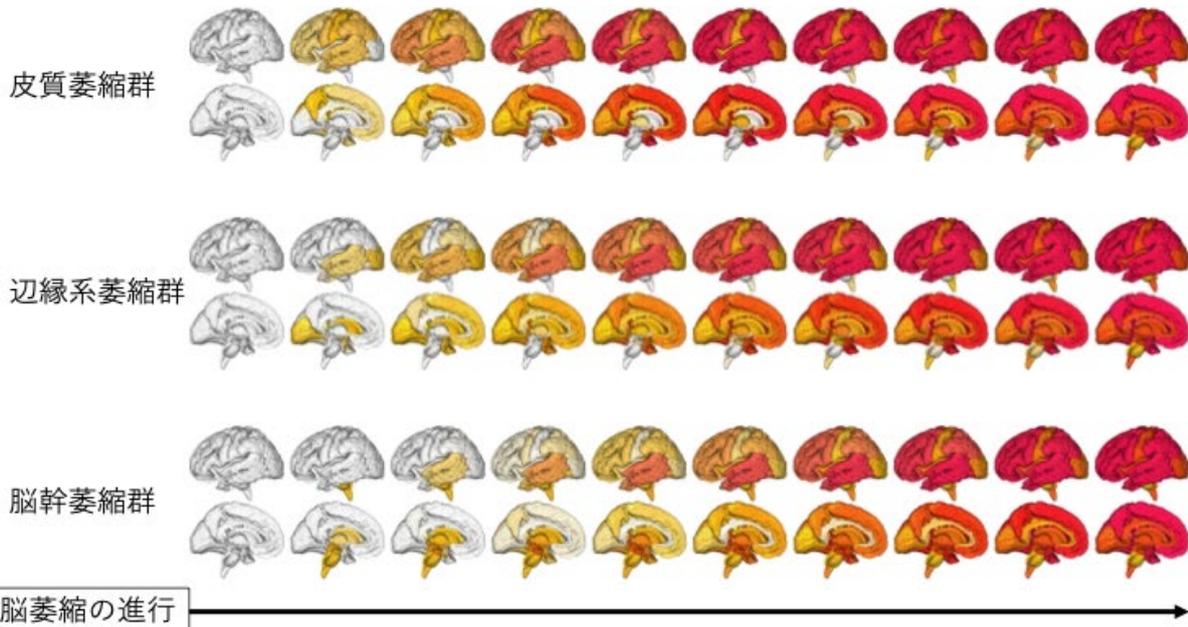
概要

坂戸勇介 医学研究科博士課程学生（研究当時）、高橋良輔 同教授（研究当時、現：学術研究展開センター 特定教授）、花川隆 医学研究科教授、澤本伸克 同教授らの研究グループは、パーキンソン病に、脳萎縮の空間的・時間的パターンが異なる3つのサブタイプが存在することを示しました。

パーキンソン病は、皮質萎縮群・辺縁系萎縮群・脳幹萎縮群に分類され、サブタイプ間で発症年齢や認知機能・精神症状・自律神経症状などに差異がみられました。分類された患者の多くは、2年後・4年後においてもベースラインと同じサブタイプに分類されることが示されました。これらのサブタイプは、レヴィ小体病の病理学的な分類ともよく合致しています。本研究は、パーキンソン病患者の症状の進行を予測するバイオマーカーとしても寄与できると考えられます。

本研究成果は、2024年10月24日に英国の国際学術誌「*Brain*」にオンライン掲載されました。

パーキンソン病のサブタイプごとの脳萎縮の進行パターン



1. 背景

パーキンソン病では、主な症状である運動症状（運動緩慢・筋強剛・振戦）のほか、認知機能症状・精神症状・自律神経症状など様々な非運動症状が出現します。運動症状の種類や進行速度、および非運動症状の頻度には個人差が大きく、いくつかのサブタイプが存在することが示唆されてきました。これまでに、発症年齢や運動症状の種類に基づいた分類が提案されてきましたが、それらの病理学的な裏付けは明らかではありませんでした。本研究では、パーキンソン病における脳萎縮の空間的・時間的パターンが異なるサブタイプを同定し、サブタイプごとの臨床症状の特徴を明らかにすることを目的としました。

2. 研究手法・成果

パーキンソン病患者 504 名と健常被験者 279 名に対して、頭部 MRI を撮像し、それぞれの脳部位の容積を計算しました。疾患進行モデルとクラスタリング手法を組み合わせた機械学習アルゴリズムである、“Subtype and Stage Inference (SuStaln)”という手法を適用しました。

パーキンソン病には、皮質萎縮群・辺縁系萎縮群、脳幹萎縮群の、時間的・空間的な萎縮パターンの異なる 3 つのサブタイプが存在することを明らかにしました。皮質萎縮群は、発症年齢が高く認知機能の低下が目立ち、従来から提唱されてきた高齢発症のパーキンソン病の特徴に合致します。分類された患者の多くは、2 年後・4 年後においてもベースラインと同じサブタイプに分類され、本手法の信頼性が裏付けられました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で用いた手法は、パーキンソン病患者個人にも適用することが可能であり、それぞれの患者での運動症状・非運動症状の進行を予測するバイオマーカーとしても寄与できると考えられます。今後は、本研究で分類したサブタイプごとの、病理所見の違いなどの確認や、適切な治療法の開発が必要と考えます。

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(JP21dk0207055)、花川隆教授に対する日本医療研究開発機構(JP18dm0307003)、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)の支援の下で実施されました。

<用語解説>

パーキンソン病：アルツハイマー病について2番目に多い神経変性疾患です。運動緩慢・筋強剛・振戦などの運動症状を特徴としますが、認知機能症状・精神症状・自律神経症状・睡眠関連症状・嗅覚症状など、さまざまな程度 of 非運動症状を伴います。

レヴィ小体：パーキンソン病やレヴィ小体型認知症の患者の脳内に観察される構造を指します。αシヌクレインとよばれるタンパク質の凝集がみられます。

大脳皮質：大脳の表面に広がる神経細胞からなる層で、前頭葉・頭頂葉・側頭葉・後頭葉などから構成されます。注意機能・遂行機能・言語機能・記憶機能・視空間認知機能などの高次脳機能も担います。

辺縁系：大脳深部に存在する扁桃体・海馬・側坐核などからなる構造の総称です。記憶・情動などへの関与が知られています。

脳幹：中脳・橋・延髄から構成され、意識・睡眠・自律神経系などに関与することが知られています。

Subtype and Stage Inference (SuStaln)：従来から様々な疾患で、病気の進行を説明するモデルや、分類のためのクラスタリング手法などが提唱されてきました。SuStalnでは、それらの手法を組み合わせることで、進行パターンの異なるサブタイプの同定が可能となります。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Delineating three distinct spatiotemporal patterns of brain atrophy in Parkinson's disease
(パーキンソン病における脳萎縮の3つの異なる空間的・時間的パターン)

著者：

坂戸勇介¹， 島淳^{1,2}， 寺田祐太¹， 武田清明¹， 酒巻-月田春日¹， 西田聖¹， 吉村賢二¹， 和田一孝¹， 東口大樹^{3,4}， 向井洋平⁵， 澤村正典¹， 中西悦郎¹， 山門穂高¹， 伏見育崇⁶， 岡田知久⁶， 高橋祐二⁵， 中本裕士⁶， 高橋良輔¹， 花川隆^{3,4}， 澤本伸克⁷

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 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部

⁴ 京都大学大学院 医学研究科 脳統合イメージング分野

⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

⁶ 京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座 (画像診断学・核医学)

⁷ 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：*Brain*

DOI：10.1093/brain/awae303