



記者発表

パーキンソン病の精神症状を引き起こす
脳内ネットワーク異常を解明

和歌山県立医科大学

脳神経内科学講座

助教 高 真守 教授 伊東秀文

生理学第一講座

教授 金桶 吉起

パーキンソン病とは？

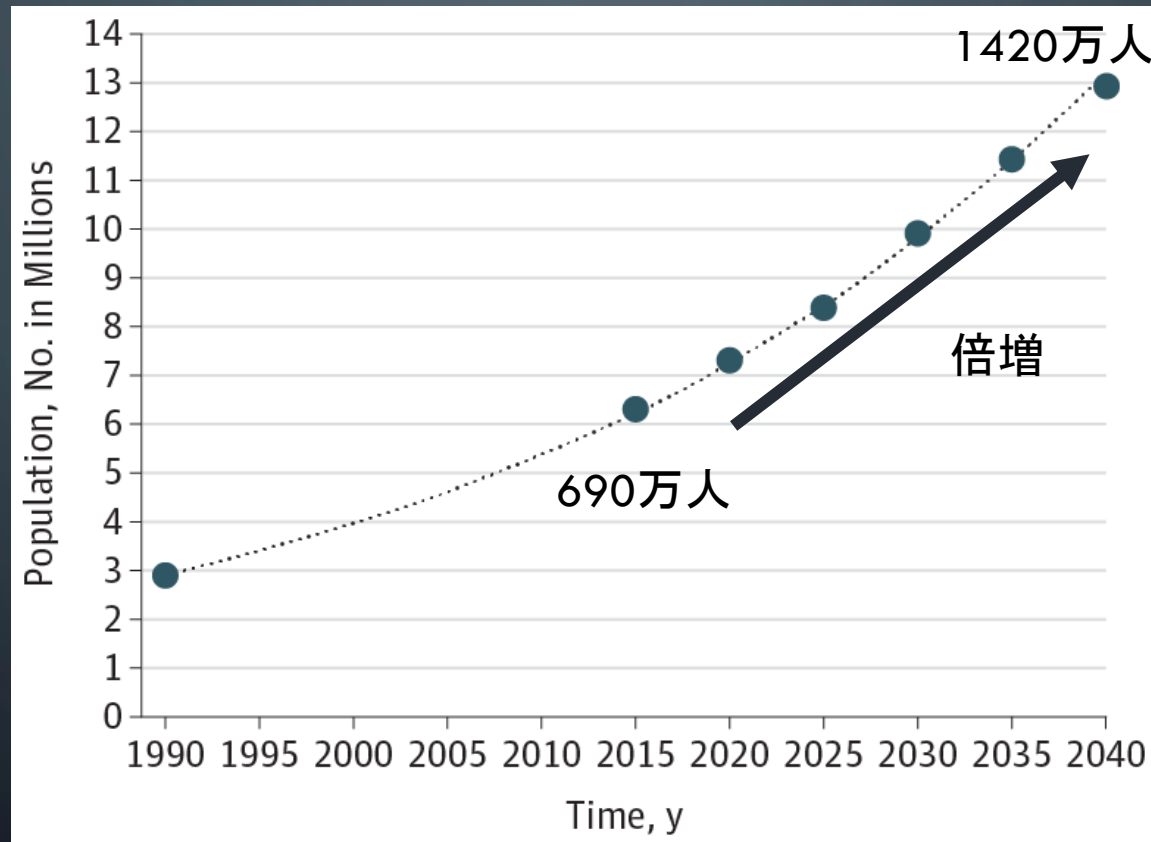
- 動作緩慢や四肢のふるえなどが緩徐に進行する疾患。



パーキンソン

パンデミック

THE PARKINSON PANDEMIC -A CALL TO ACTION



JAMA Neurol. 2018;75(1):9-10.

パーキンソン病の原因

- 脳内のドーパミン神経の減少



The Parkinson's Complex

運動症狀

Parkinsonism
Substantia Nigra



非運動症狀

パーキンソン病の衝動制御障害 IMPULSE CONTROL DISORDER (ICD)

- 衝動制御障害

- 病的賭博
- 性欲亢進
- 買い物依存
- 過食



- 衝動制御障害関連症状

- 趣味への没頭/情動反復動作 (Punding)
- ドーパミン調節障害



たとえば

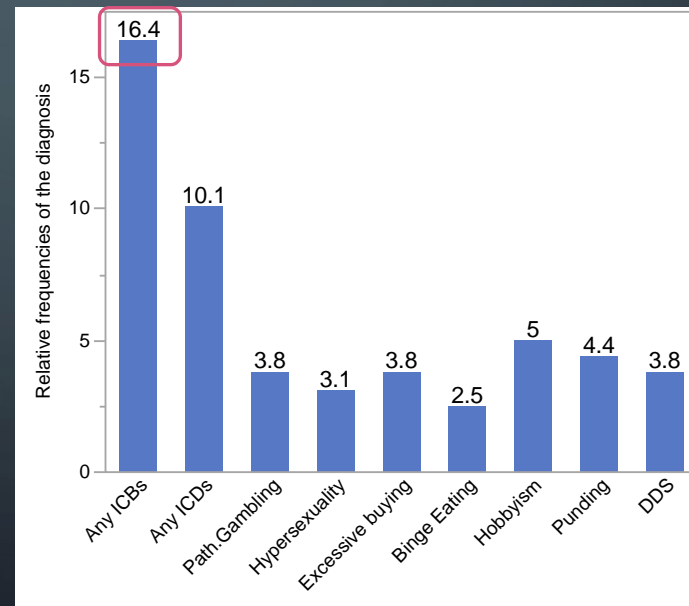
- パチンコにはまってしまい、多額の借金をかかえる。
- 毎月100万円単位のネットショッピングを行う。
- 家の片付けを延々と続けるが、どんどん散らかっていく。
- 通りすがりの女性の体に触ろうとする。

患者・家族に多大な影響を及ぼす

治療法が存在しない

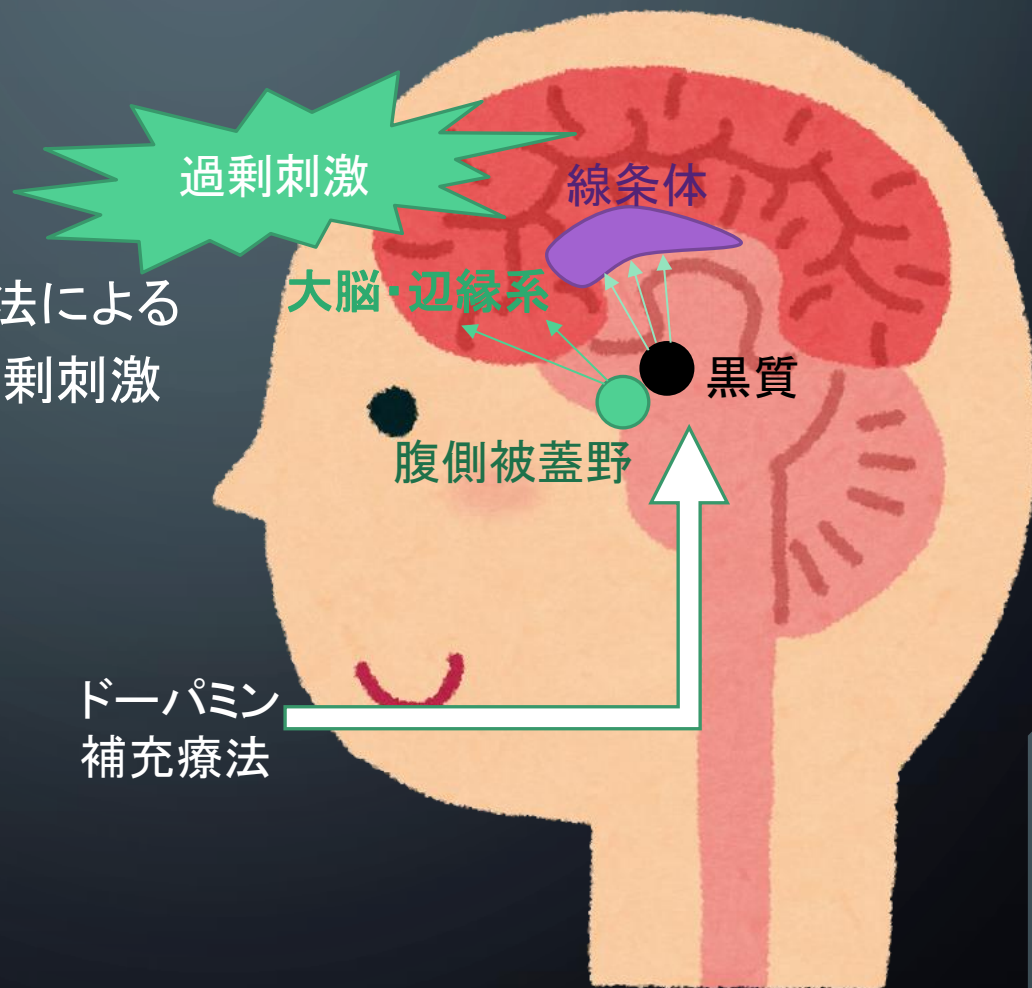
パーキンソン病における 衝動制御障害の疫学

- 米国での横断研究 (Weintraub D. Arch Neurol 2010)
 - 420/3090 (13.6%)
- 当科における検討
 - 26/159 (16.4%)

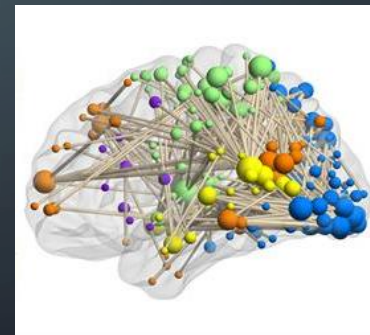
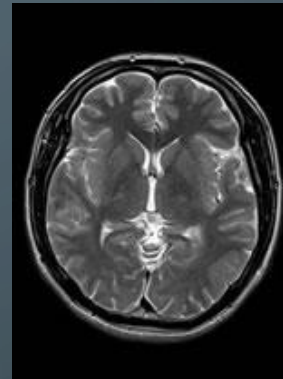
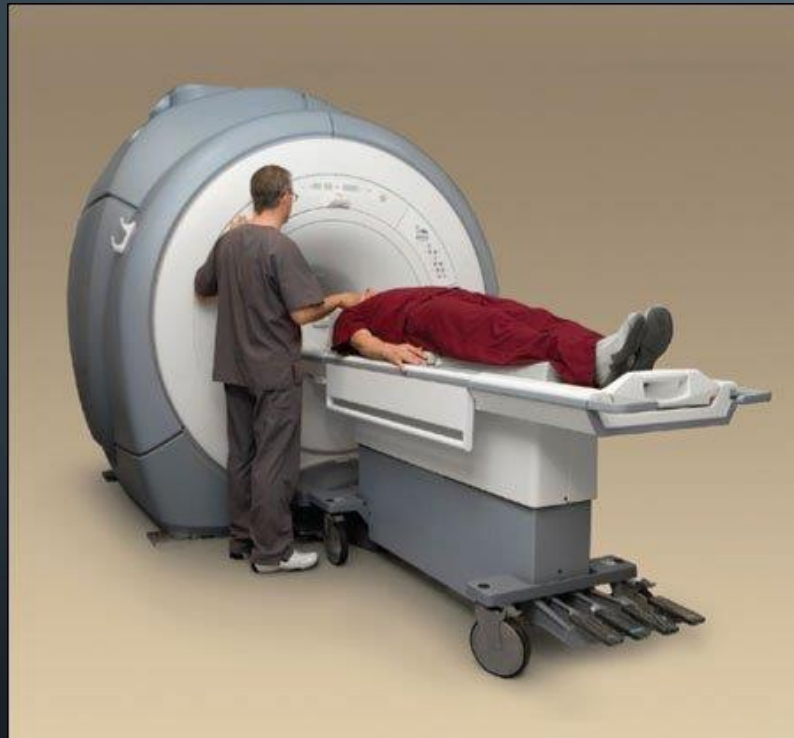


パーキンソン病の 衝動制御障害の原因

- 不明
- 仮説
 - ドーパミン補充療法による
大脳・辺縁系の過剰刺激

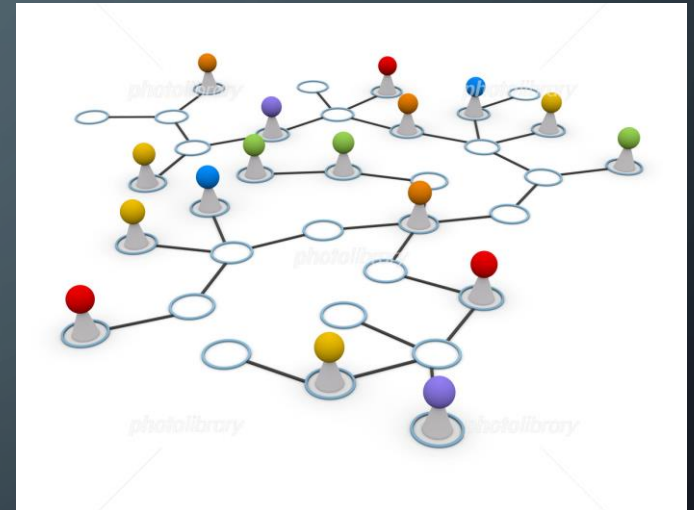
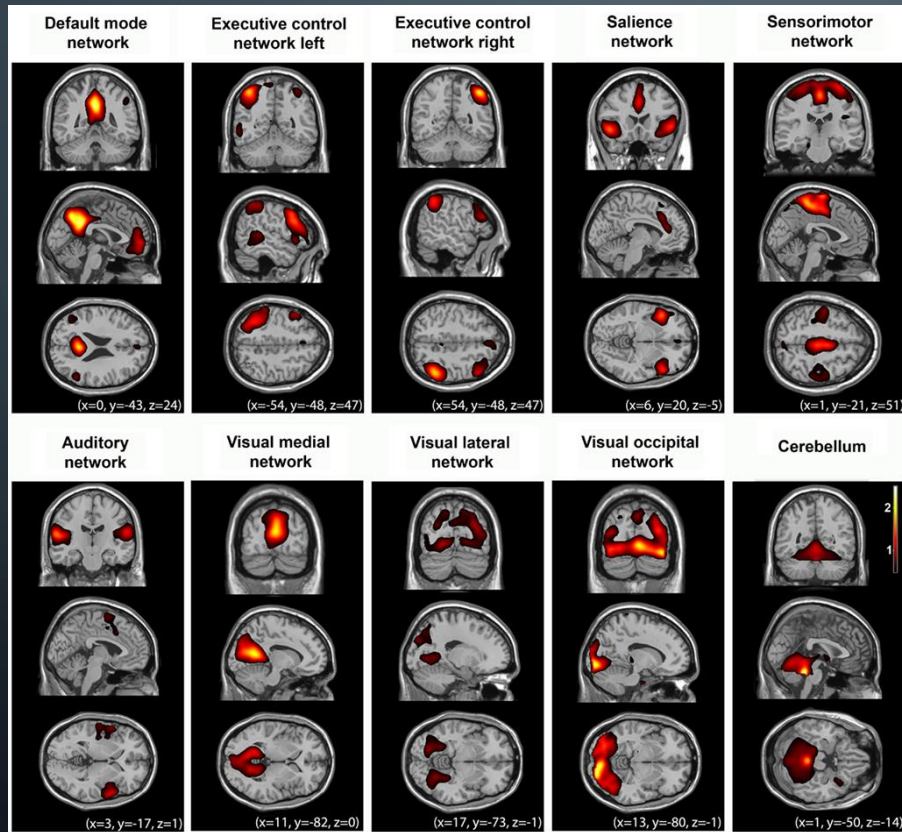


MRI (核磁気共鳴画像法)



安静時機能的MRI

これまで発見された大規模ネットワーク



脳のどの部分がどういうときに活動するかを調べる
→同期して働いている部位をネットワークとして解析する

Heine L, et al. *Front. Psychol.* 3, 295 (2012).

本研究のコンセプト

どのような脳内ネットワーク異常が
関連しているのか？



安静時機能的MRIで
機能的結合性を
調べる



衝動制御障害

パーキンソン病

回答の仕方: 人はそれぞれ、いろいろな状況で行動したり思考したりする仕方が異なっています。このテストではあなた自身が行動したり思考したりする仕方を評価するものです。各質問についてあまり長い時間をかけないようにして、すばやく正直に答えて下さい。

Total Attentional Motor non-planning

	まれ/ 決してない	時に	しばしば	ほとんど いつも/いつも
1. 作業の計画を注意深く立てる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. 考えないで物事をする。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. 決心するのが早い。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. 楽天的で行き当たりばったり。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. 「注意を払う」ことがない。	<input type="radio"/> 注意を払う	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 注意を払わない
6. 考えが「いつも躓合しあう」	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. 旅行は十分早めに計画を立てる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. 自制心がある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. すぐに集中できる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. きちんと貯蓄する。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. 芝居や講演会では「身体がもじもじ」する。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. 注意深く考える方だ。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. 安定してずっと仕事を続けられるよう計画する。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. 考えないで物事をいう。	<input type="radio"/> いいえ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> はい
15. 複雑な問題について考えるのが好きだ。	<input type="radio"/> 嫌いだ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 好きだ
16. よく転職する。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. 「衝動的に」行動する。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. 思考問題を解いているとすぐに飽きてしまう。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. その場のはずみで行動する。	<input type="radio"/> しない	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> する
20. 着実に考える方だ。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. よく引越しをする。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. 衝動買いをする。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. 一度に一つの問題しか考えられない。	<input type="radio"/> いろいろ考えられる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> ひとつだけ
24. よく趣味を変える。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. 稼ぐ以上にお金を使う。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. 考えているときによけいな考えが浮かんでくる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. 将来よりも現在の方に関心がある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. 劇場や講演会の席ではじっとしてられない。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. パズルが好きだ。	<input type="radio"/> 嫌いだ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 好きだ
30. いつも将来のことを考えている。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

衝動性の評価：BIS-11

注意衝動性

例：「注意を払う」ことがない
例：すぐに集中できる

無計画衝動性

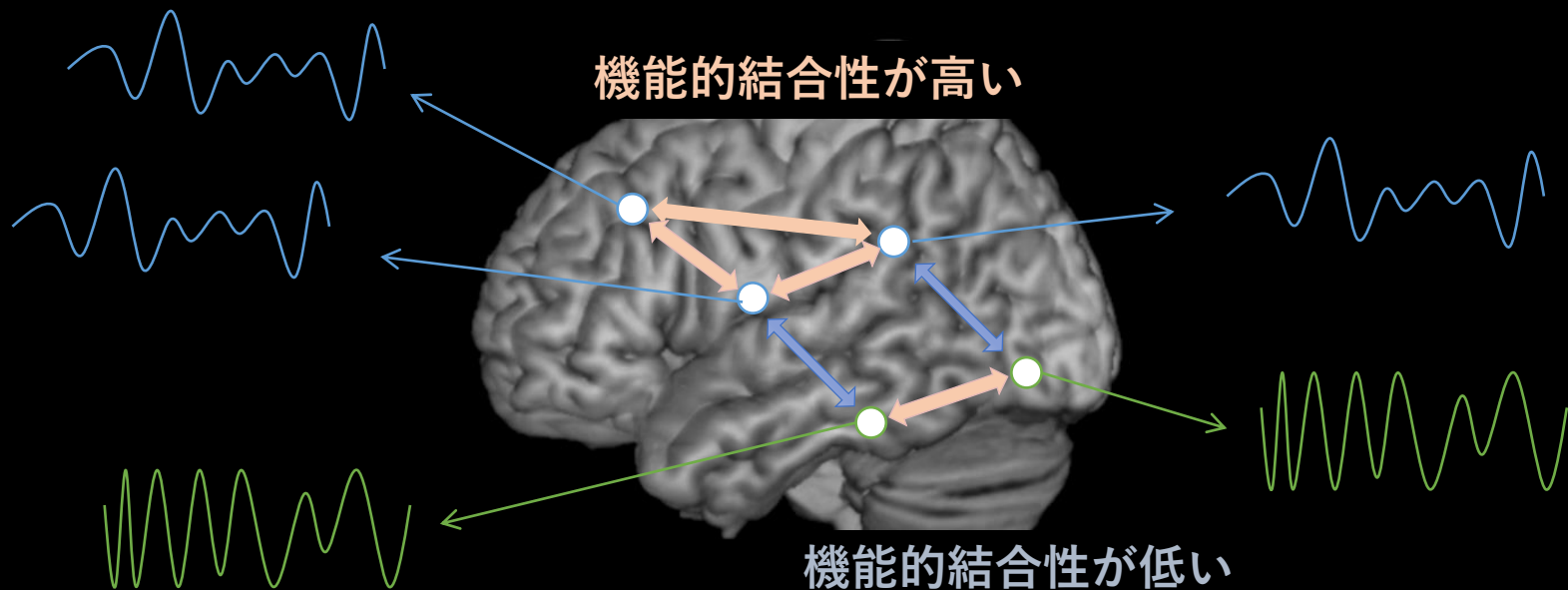
例：作業の計画を注意深く立てる

運動衝動性

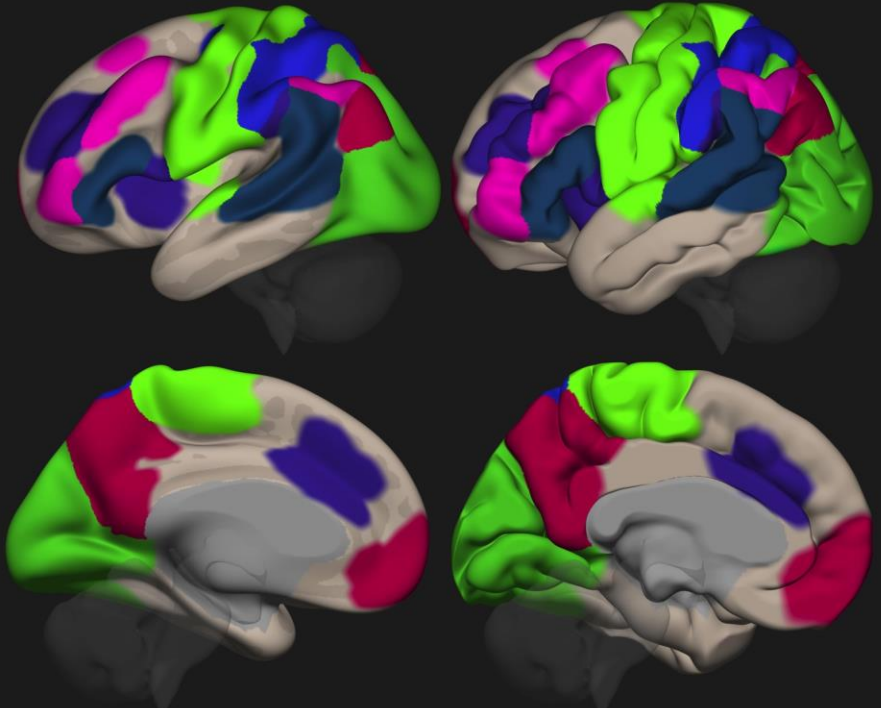
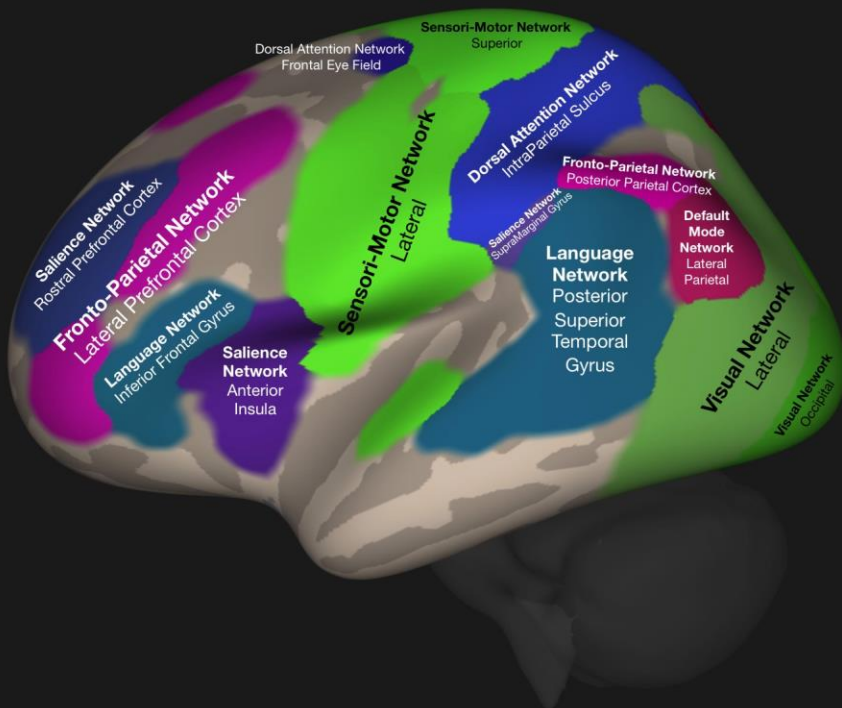
例：考えないで物事をする

	衝動性の高い パーキンソン病 N = 20	衝動性の低い パーキンソン病 N = 25	健常対照者 N = 21	P値
性別(女/男)	12/8	15/10	8/13	0.27 ^a
年齢	63.9 ± 10.2	65.8 ± 8.5	64.3 ± 10.3	0.78 ^b
罹病期間	6.3 (2.8–10.3)	6.3 (2.4–9.0)	-	0.89 ^e
抗パーキンソン病薬	463 (356–623)	475 (319–663)	-	0.97 ^e
認知機能	29.5 (28.25–30)	30 (29–30)	NA	0.38 ^e
前頭葉機能	15.5 (13–17)	16 (14–17)	NA	0.52 ^e
パーキンソン病 重症度スコア	47.6 ± 15.2	43.6 ± 25.7	NA	0.55 ^d
非運動症状	10 (6.25–13)	7 (5.5–9.5)	NA	0.047 ^e
運動症状：質問紙	12.5 (9.3–16.8)	9 (4–12.5)	NA	0.044 ^e
運動症状：診察	22.2 ± 7.7	23.8 ± 15.9	0	0.69 ^d
運動合併症	0 (0–2.75)	1 (0–5)	NA	0.17 ^e

機能的結合性

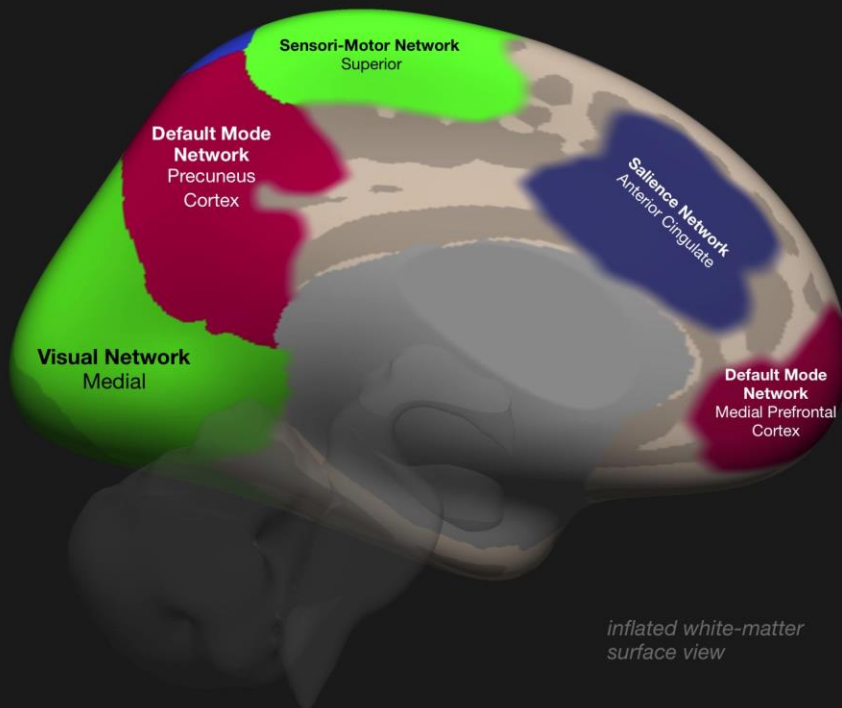


Correlation coefficientにて機能的結合性を算出
機能的結合性は解剖学的な結合の有無を問わない



Semi-inflated white-matter surface view

Grey-matter surface view



inflated white-matter surface view

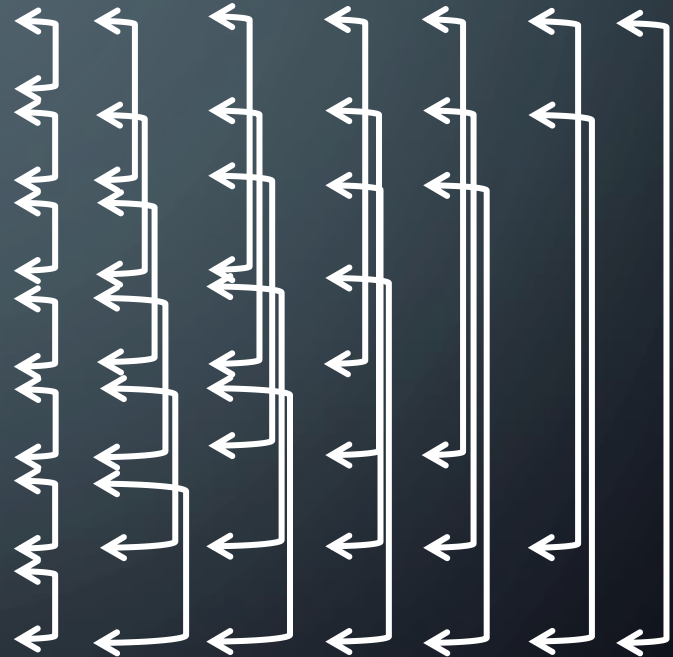
CONN network cortical ROIs (HCP-ICA)

Default Mode (4 ROIs), Sensorimotor (3 ROIs), Visual (4 ROIs), Saliency/Cingulo-Opercular (7 ROIs), DorsalAttention (4 ROIs), FrontoParietal/Central Executive (4 ROIs), Language (4 ROIs), and Cerebellar (2 ROIs) networks. : 32 ROIs

機能的MRI

→全32ネットワークの総当たり解析

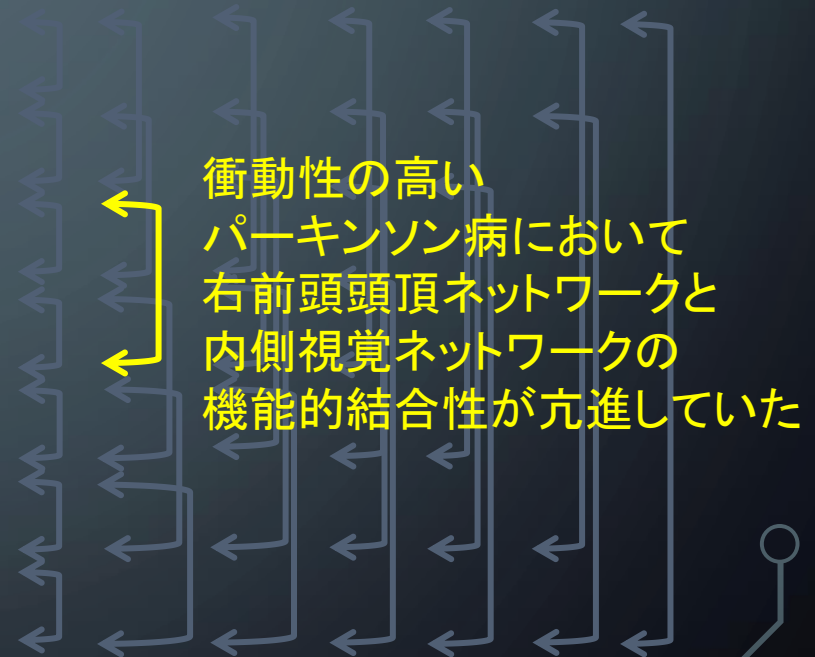
- デフォルトモードネットワーク: DMN (4 ROIs)
- 顕著性ネットワーク (7 ROIs)
- 前頭頭頂ネットワーク (4 ROIs)
- 運動感覚ネットワーク (3 ROIs)
- 視覚ネットワーク (4 ROIs)
- 背側注意ネットワーク (4 ROIs)
- 言語ネットワーク (4 ROIs)
- 小脳ネットワーク (2 ROIs)



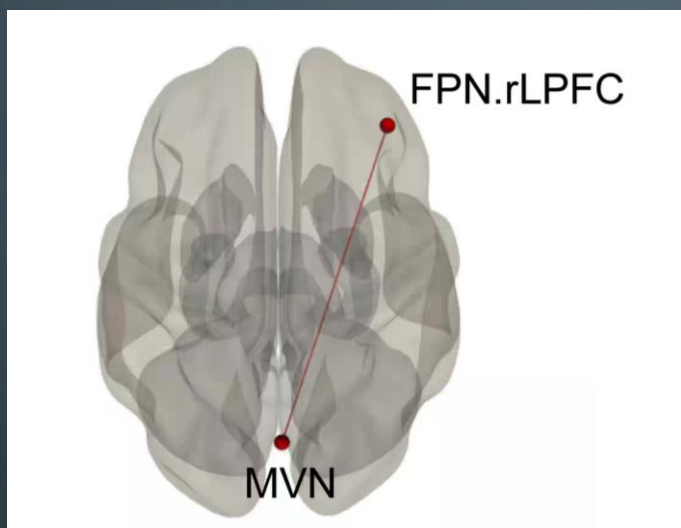
機能的MRI

→全32ネットワークの総当たり解析

- デフォルトモードネットワーク: DMN (4 ROIs)
- 顕著性ネットワーク (7 ROIs)
- 前頭頭頂ネットワーク (4 ROIs)
- 運動感覚ネットワーク (3 ROIs)
- 視覚ネットワーク (4 ROIs)
- 背側注意ネットワーク (4 ROIs)
- 言語ネットワーク (4 ROIs)
- 小脳ネットワーク (2 ROIs)



衝動性の高い群と低い群の違い



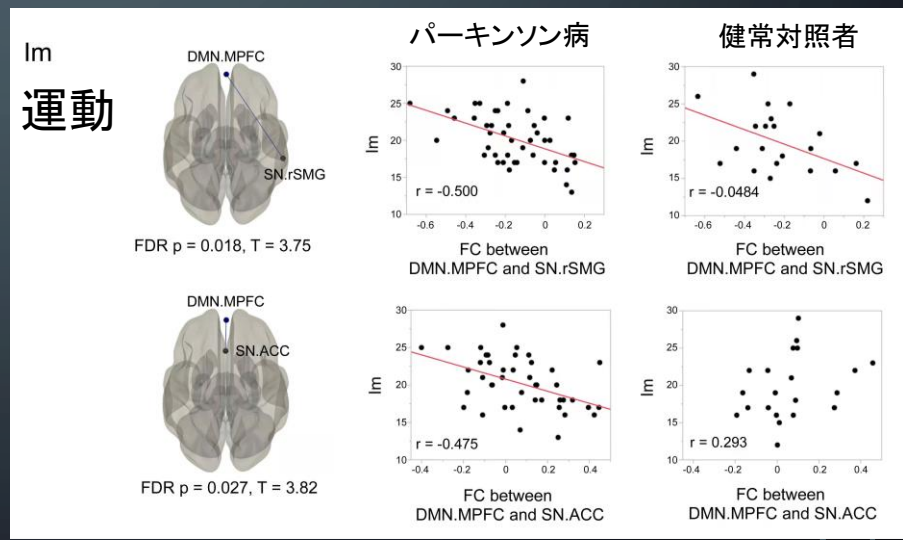
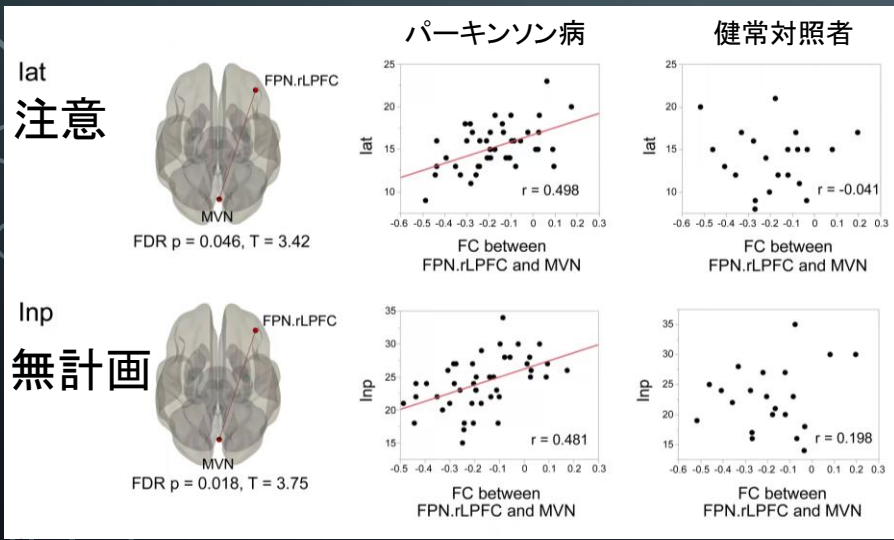
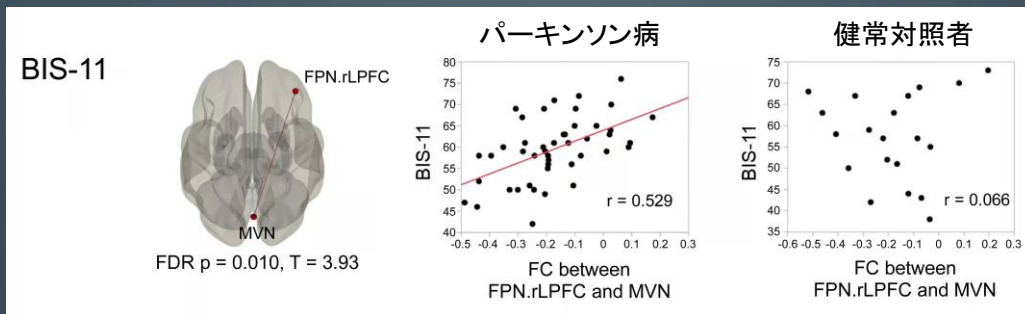
FPN: 前頭頭頂ネットワーク
(rLPFC: 右外側前頭前皮質)
MVN: 内側視覚ネットワーク

FDR adjusted $P = 0.0315$, $T = 3.55$

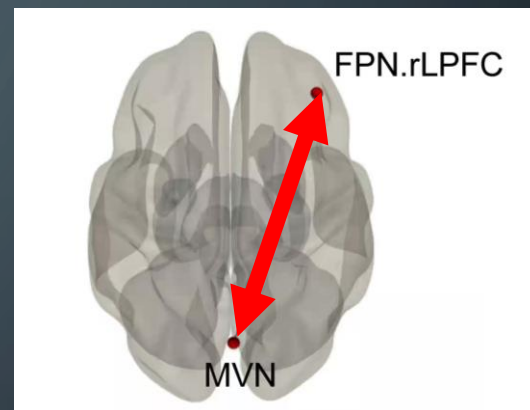
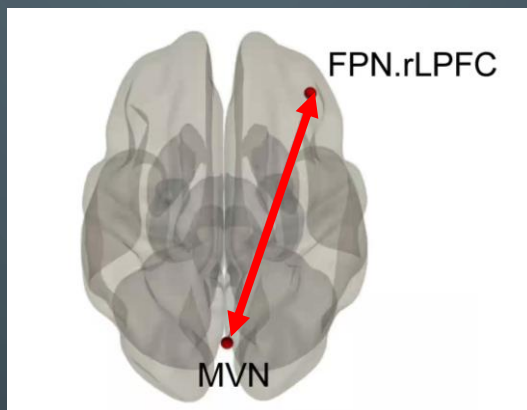
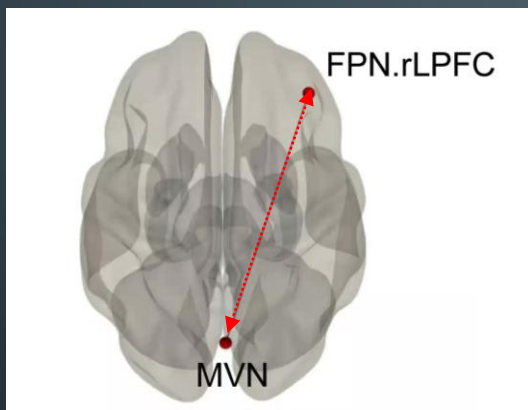
衝動性の高いパーキンソン病群は、衝動性の低いパーキンソン病群に比べて右前頭頭頂ネットワークと内側視覚ネットワーク間の機能的結合性が亢進していた。

パーキンソン病の衝動性亢進に関連した脳内ネットワーク異常を検出

衝動性と機能的結合性の相関解析



認知衝動性と機能的結合性の相関



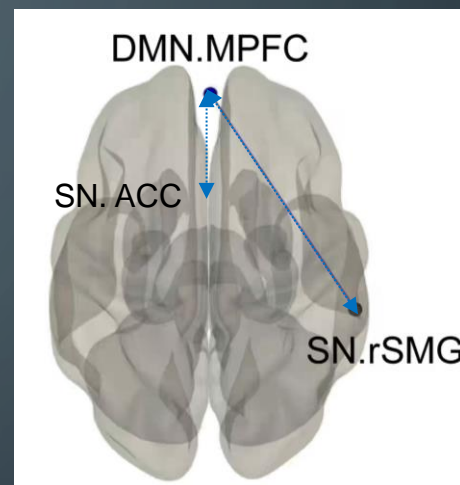
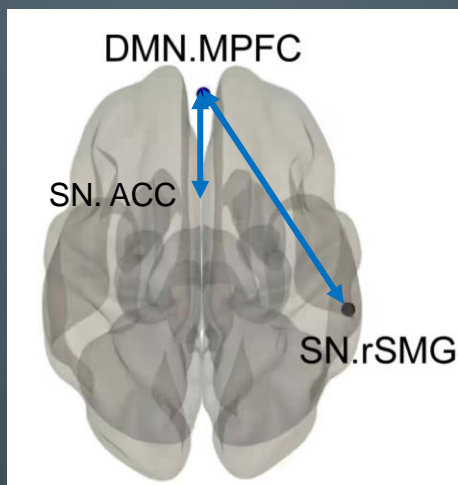
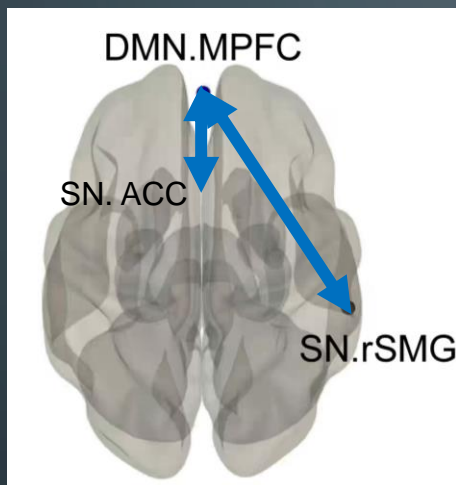
低

衝動性

高

(注意衝動性、無計画衝動性)
⇒ 認知衝動性

運動衝動性と機能的結合性の相関



低

運動衝動性

高

運動衝動性のみ異なる傾向
デフォルトモードネットワーク(DMN)と顕著性ネットワーク(SN)間の
機能的結合性低下と関連

健常対照者でも同様の傾向

変換・調整

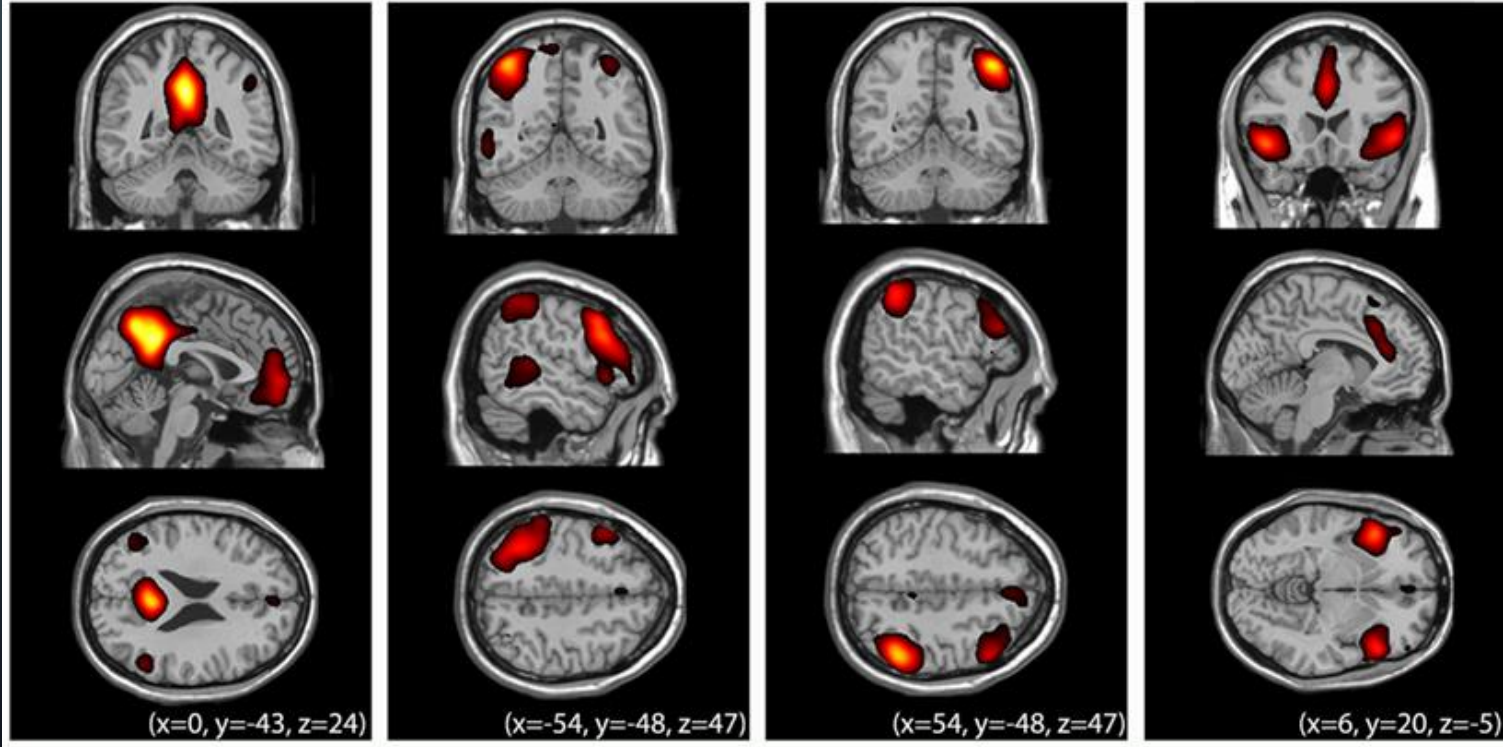
安静閉眼時に活動

認知のコントロール
実行系に関連

デフォルトモード
ネットワーク

前頭頭頂ネットワーク(左・右)

顕著性ネットワーク



Heine L, et al. *Front. Psychol.* 3, 295 (2012).

考察

認知の柔軟なコントロールに関与
物事の実行に関与

安静時に活動亢進

前頭頭頂
ネットワーク
(FPN)

デフォルトモード
ネットワーク
(DMN)

顕著性
ネットワーク
(SN)

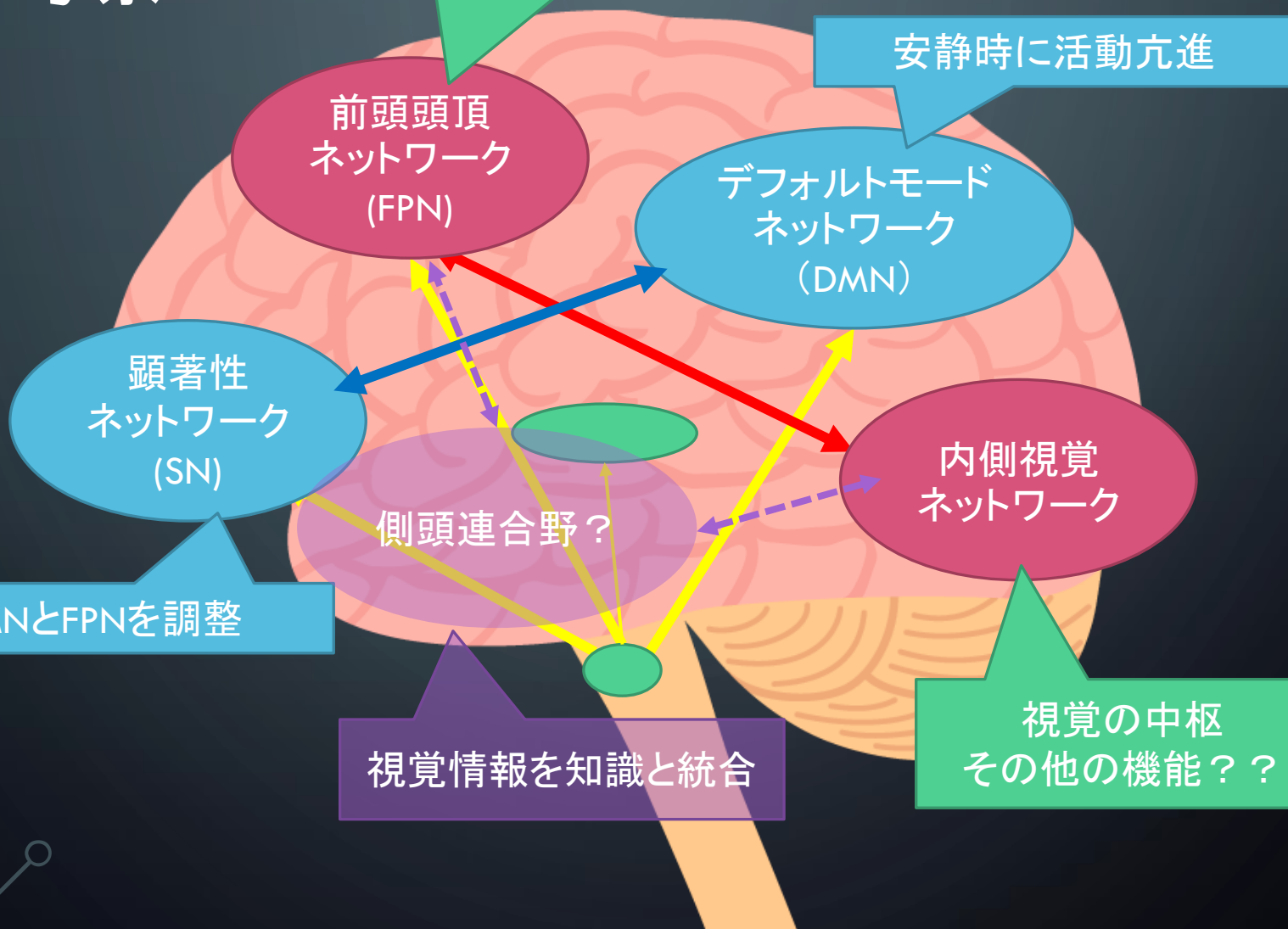
内側視覚
ネットワーク

側頭連合野？

DMNとFPNを調整

視覚情報を知識と統合

視覚の中枢
その他の機能??



まとめ

- 今回の研究でパーキンソン病の衝動性亢進の背景に、特定の脳内ネットワーク異常が関連していることが示された。
- この結果は、パーキンソン病の衝動性亢進における複雑なメカニズムの一側面に過ぎないが、今後のさらなる原因究明、治療法開発に寄与することができた。

本研究の成果（論文発表）

**SCIENTIFIC
REPORTS**

natureresearch



Increased large-scale inter-network connectivity in relation to impulsivity in Parkinson's disease

Jinsoo Koh¹✉, Yoshiki Kaneoke², Tomohiro Donishi², Takuya Ishida², Mayumi Sakata¹, Yasuhiro Hiwatani¹, Yoshiaki Nakayama¹, Masaaki Yasui¹, Hiroshi Ishiguchi¹, Masaya Hironishi¹, Ken-ya Murata¹, Masaki Terada³ & Hidefumi Ito¹

Sci Rep **10**, 11418 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68266-x>

謝辞

和歌山県立医科大学
脳神経内科学講座

阪田麻友美
檜皮谷泰寛
中山宜昭
安井昌彰
石口宏
廣西昌也
村田顕也

和歌山県立医科大学
生理学第一講座

堂西倫弘
石田卓也

和歌山南放射線科クリニック

寺田 正樹