

京都大学	博士（医学）	氏名	島 淳
論文題目	Altered functional connectivity associated with striatal dopamine depletion in Parkinson's disease (パーキンソン病における線条体ドパミン欠乏による機能的結合性の変化)		
(論文内容の要旨) <p>【背景】パーキンソン病(PD)では、黒質線条体系ドパミン神経細胞の変性によって、特に後背側線条体でドパミンが欠乏する。この線条体のドパミン欠乏の程度が、運動症候の重症度と相関することが報告されてきた。しかし、線条体のドパミン欠乏から運動障害に至る病態生理は十分に解明されていない。PDの運動障害を説明する仮説として、線条体のドパミン欠乏によって直接路及び間接路の活動性が変化するという発射頻度假説が提案されているが、この仮説に基づくと症候の増悪が予想される視床損傷が、逆に症候を改善させることが知られ、線条体外のドパミン欠乏が運動障害に関わる可能性も指摘されている。一方、運動症状発現時に視床下核(STN)や淡蒼球内節(GPi)の低β帯域成分の同期活動が異常亢進するという発射パターン仮説も提出されているが、直接の運動出力を持たないSTNやGPiの異常活動によってどのような脳内機構の変化が生じ、運動障害が発現するのかは明らかになっていない。</p> <p>【方法】14名のPD患者と16名の健常者を対象として、^[11C]-CFTを用いたポジトロンエミッション断層撮影(CFT-PET)と、指タッピング運動課題施行時及び安静時の機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を実施した。CFT-PETを用いて、PDの線条体のドパミン欠乏領域を同定した。この領域をfMRIに適用し、fMRI信号の時間的変動が高い相関を示す脳領域を同定することで、線条体ドパミン欠乏領域の機能的結合性を評価し、PD患者と健常者と比較した。</p> <p>【結果】PD患者と健常者のCFT-PETを群間比較し、PDのドパミン欠乏領域を、線条体の後背側に同定した (corrected, $p < 0.05$)。PD患者、健常者いずれでも、運動課題遂行時及び安静時共に、線条体ドパミン欠乏領域は、大脳運動関連皮質、基底核、小脳の運動関連領域と機能的結合を示した。群間比較の結果、PDの線条体ドパミン欠乏領域が形成する機能的結合は、運動課題遂行時には内側運動前野、安静状態では内側、外側運動前野及び一次運動野で低下を示した (corrected, $p < 0.05$)。また、PDの線条体ドパミン欠乏領域の機能的結合は、運動課題遂行時、安静時共にSTNに相当する領域でも低下していた (corrected, $p < 0.05$)。線条体ドパミン欠乏領域と機能的結合が低下していたSTN領域を関心領域とした解析を行ったところ、PDのSTN領域は、健常者と比べて、安静時の外側運動前野及び一次運動野との機能的結合が異常亢進していた。</p> <p>【考察】PDにおける線条体ドパミン欠乏領域の機能的結合は、健常者と比べて、運動課題施行時及び安静時共に、大脳運動関連皮質やSTNで低下していた。一方で線条体ドパミン欠乏領域との機能的結合が低下していたSTN領域では、健常者と比べて、安静時の外側運動前野及び一次運動野との機能的結合が異常亢進していた。PDでは線条体ドパミン欠乏によって、安静時の大脳運動関連皮質とSTNとの機能的結合が異常亢進し、運動の開始の遅れや運動自体が少なくなる無動を発現させている可能性が示唆された。</p> <p>【結論】PDでは線条体ドパミン欠乏によって、線条体と大脳運動関連皮質及びSTNとの機能的結合が低下する一方、大脳運動関連皮質とSTNとの機能的結合が異常亢進することで運動障害が発現することが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

パーキンソン病(PD)の線条体ドパミン欠乏が、どのような脳内機構の変化を引き起こし、運動障害が発現するのかは未解明である。本研究では、14名のPD患者と16名の健常者を対象として、^[11C]-CFTを用いたポジトロンエミッション断層撮影(CFT-PET)と、指タッピング運動時及び安静時の機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を実施した。CFT-PETによってPDの線条体ドパミン欠乏領域を同定し、fMRIで脳領域間の機能的結合をPD患者と健常者と比較した。PDにおける線条体ドパミン欠乏領域の機能的結合は、健常者と比べて、運動時、安静時共に大脳運動関連皮質や視床下核(STN)で低下していた。一方で線条体ドパミン欠乏領域との機能的結合が低下していたSTN領域では、健常者と比べて、安静時の外側運動前野及び一次運動野との機能的結合が異常亢進していた。PDでは線条体ドパミン欠乏によって、安静時の外側運動前野及び一次運動野とSTNとの機能的結合が異常亢進し、運動の開始の遅れや運動自体が少なくなる無動を発現させている可能性が示唆された。

以上の研究はパーキンソン病における線条体のドパミン欠乏に伴う運動症状の解明に貢献し、同疾患の病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年8月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降