

学位論文題名

Functional Networks in Motor Sequence Learning: Abnormal Topographies in Parkinson's Disease

(運動順序学習における機能的神経ネットワーク：
パーキンソン病における異常機構)

学位論文内容の要旨

我々人間の日常の行動或いは様々な技能は順序付けられた一連の運動から成り立っており、これを獲得するためには、通常何度もの繰り返し、すなわち学習過程が必要である。近年 PET や fMRI を用いた賦活研究が盛んに行われ、このような学習機能に関しても様々な知見が得られている。しかしながら、これらの報告の間には主にその方法論の問題からいくつかの矛盾点が生じているのが現状である。例えば、学習には明示的学習と暗黙的学習がありそれぞれに関連した脳機能活性は異なると思われるが、過去の研究における学習課題では両者が混在しており、その結果の解釈は困難である。また、本研究では明示的学習に主眼を置いたが、この学習過程においては符号化及び検索という二つの異なる要素が指摘されており、これらについても異なるメカニズムが推測されている。更に、脳機能は決して脳の単一部位によって発現されるわけではなく、複数の部位が相互に関係しあって作用するにもかかわらず、従来の単変量解析ではこの相互作用について言及することは不可能であった。最後に、パーキンソン病 (PD) における認知機能障害は一般的に知られているが、その発生メカニズムは不明な点が多い。以上を踏まえ、我々は、明示的学習を主とする運動順序学習に関し正常人と PD 患者に PET 賦活試験を施行し、以下の3点について新たな解析を行った。1) 学習要素である符号化と検索を個別に解析 2) 課題実行能力の個体差及び群間差を考慮し、パラメトリック解析を施行 3) 単変量解析及び多変量解析を使用

対象は正常人 8 例 (男性 5 例女性 3 例、年齢 56.3 ± 11.0 歳)、及び PD 患者 [H&Y Stage I] 16 例 (男性 12 例女性 4 例、年齢 59.6 ± 10.1 歳) である。課題はモニター上で点滅する 8 個の円に向かって中心から右手でカーソルを動かすもので以下の 2 種類がある。Mpred: 目標の円が予め指示されたように時計回りの順序に点滅し、これに同期してカーソルを動かす。

RTlearn: 目標は 8 個からなる配列に従って点滅する。被験者は目標に向かってカーソルを繰り返し動かすことによりこの運動順序を学習し、最終的には Mpred のように目標の点滅に同期してカーソルを動かすことを目的とするものである。PET は GE advance tomograph を三次元モードで使用、 $H_2^{15}O$ 10mCi を Silbersweig らの方法にて静注し、80 秒間の撮像にて脳血流像を得た。

イメージ解析は RTlearn - Mpred による局所脳血流増加について、各被験者の課題実行結果から計算された符号化指数 (acquisition index) と検索指数 (retrieval index) を用いて行なった。単変量解析には SPM96 を使用し、各指数と血流増加間の一次相関を解析した。多変量解析には ROI based SSM/PCA (Scaled Subprofile Model/principal component analysis 主成分分析) を用いた。これは主成分分析を主とする解析により各群における各指数 (共変量) に関連した局所共分散パ

ターン（ネットワーク）を同定、同時に得られる個体値（subject score）は各指数を単一あるいは一次的組み合わせによって予測するものである。また、更に TPR (Topographic profile rating) によって正常群の各局所共分散パターンが個々のパーキンソン病患者にどのように関与しているかを計算した。

SPMによると、正常群で符号化指数と有意な相関を有する賦活部位は、両側前頭前野背外側部・左前頭前野腹側部・右運動前野吻側背側部・右楔前部・右前補足運動野・右感覚運動野であり、PD 群では両側前頭前野背外側部・左前頭前野腹側部・左運動前野吻側背側部であった。群と符号化指数との交互作用は右前補足運動野・左運動前野吻側背側部・左前頭前野腹側部で認められ、一次相関回帰直線の傾きは前者で正常群でより急峻であり、後二者では PD 群でより急峻であった。検索指数と相関を有する賦活部位は正常群では左固有補足運動野・右運動前野吻側背側部・右頭頂葉後部・右前補足運動野・右前頭前野背外側部であり PD 群では両側運動前野吻側背側部・両側楔前部・左前補足運動野・右前頭前野背外側部・右前頭前野腹側部・右頭頂葉後部であった。群と検索指数との交互作用解析により一次相関回帰直線の傾きが正常群でより急峻である部位は左固有補足運動野であり、PD 群でより急峻なのは両側頭頂葉後部・左運動前野吻側背側部・左前補足運動野・左楔前部・右前頭前野背外側部・右前頭前野腹側部であった。

SSM/PCA によると、正常群で符号化指数と相関を示す共分散パターンは、左前頭前野背外側部・左帯状皮質運動野吻側部・左前補足運動野・左尾状核頭・左被殻の血流増加から成り検索指数と相関を示す共分散パターンは、両側運動前野吻側背側部・右楔前部・右頭頂葉後部から成っていた。これらの結果は、運動順序学習における符号化と検索という二つの要素はそれぞれ異なる神経ネットワークの機能によるものであることを示している。TPR によって上記正常ネットワークが PD 患者にどのように関連しているか調べたところ、符号化関連ネットワークについての個体値は符号化指数と相関はなく、これは PD 患者では同ネットワークは機能していない事を示す。また、検索については正常群よりは低いものの有意な相関が認められ、これは PD 患者における正常検索関連ネットワークの潜在的機能を表していると考えられる。以上より、PD 患者では正常と異なるネットワークが機能していると予測され、PD 群で SSM/PCA 解析をすると、PD 符号化関連ネットワークは左前頭前野背外側部・左前頭前野腹側部・左運動前野吻側背側部から成り、PD 検索関連ネットワークは両側運動前野吻側背側部・両側楔前部・両側頭頂葉後部・左前補足運動野・左帯状皮質運動野吻側部・右前頭前野背外側部から成っていた。

SPM パラメトリック相関解析によると多くの領域で PD 群でより急峻な賦活の傾きが得られたが、これは正常群と同等の学習結果を発揮するためにより多くの脳血流増加が必要であることを示している。逆に、前補足運動野や固有補足運動野では正常群で賦活の傾きが急峻であり、PD においてこれらの領域の機能が障害されていることを示しているが、単変量解析ではこの障害が一次的なものなのか、或いは、線条体異常に関連した二次的なものなのかは不明である。SSM/PCA により、線条体-左前頭葉からなる正常符号化ネットワークは PD 患者では機能せず、より広範な左前頭葉内ネットワークが代償的に機能していることが明らかにされた。また、正常及び PD 両ネットワークに左側運動前野吻側背側部が関与しており、明示的運動順序学習において同領域が中心的役割を果たしていると考えられる。

次に、検索機能については右前頭葉運動前野-後頭葉を中心とする、符号化と比べて大脳半球の左側から右側へ、更に前方から後方に転移した正常ネットワークは PD においても潜在的には機能可能であるが、正常者の同等の学習結果を発揮するためには大脳半球両側に跨るより広範なネットワークが必要であることがわかった。これは我々の他の研究において、正常者で学習課題の難易度を高めるのに伴って、より広範な領域が賦活されたことと類似している。

以上のように、今回の研究での対象である初期の軽症 PD 患者は正常と異なる神経ネットワークを発動させて正常人に匹敵する学習効果を発揮したが、病気の進行とともにこれらの代償機能に限界が生じ、実際の認知機能障害が出現するものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 岩 崎 喜 信
副 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Functional Networks in Motor Sequence Learning: Abnormal Topographies in Parkinson's Disease

(運動順序学習における機能的神経ネットワーク：
パーキンソン病における異常機構)

我々人間の日常の行動或いは様々な技能は順序付けられた一連の運動から成り立っておりこれを獲得するためには、何度もの繰り返し、すなわち運動順序学習が必要である。一般的に学習には明示的学習と暗黙的学習があり、更に学習過程は符号化と検索に分けられ、それぞれ異なる脳領域が関連していると思われるがその詳細は不明である。更に、パーキンソン病 (PD) において運動順序学習障害が指摘されているがこの機序も不明である。本研究では明示的学習を主とする運動順序学習に関し、正常人とPD患者にPET賦活試験を施行し、符号化と検索について課題実行能力の個体差・群間差を考慮し、更に、ネットワークとして多変量解析を行った。

対象は正常人8例、及びPD患者16例で、PETはGE advance tomograph を使用、 $H_2^{15}O$ 10mCi を静注し、80秒間の撮像にて脳血流像を得た。学習課題は、モニター上である配列で点滅する8個の目標に向かってくり返しカーソルを動かすもので、徐々にこの運動順序を学習し、最終的には目標に同期した運動を要求される。画像解析の際は、運動実行に関する領域を除くために、反時計周りの機械的な運動実行課題での画像をサブトラクションし、更に、各被検者の課題実行結果から計算された符号化指数と検索指数を用いて行なった。多変量解析にはSSM (Scaled Subprofile Model)を用いた。これは主成分分析を主とする解析により各群における各指数に関連した共分散パターン (ネットワーク) を同定、同時に各被検者のネットワークの発現程度 (個体値) を求めるものである。

SSMによると、正常群で符号化指数と相関を示す共分散パターンは、左前頭前野背外側部・左前補足運動野・左尾状核頭・左被殻などの血流増加から成り、検索指数と相関を示す共分散パターンは、右前頭前野背外側部・両側運動前野吻側背側部・右楔前部・右頭頂葉後部から成っていた。これらの結果は、運動順序学習における符号化と検索という二つの要素はそれぞれ異なる神経ネットワークの機能によるものであることを示している。更にこの正常ネットワークとPD患者との関係では、符号化ネットワークの個体値は符号化指数と相関はなく、PD患者では同ネットワークは機能していない事を示す。また、検索については正常群よりは低いものの有意な相関が認められ、これはPD患者における正常検索ネットワークの潜在的機能を表していると考えられる。PD群でのSSMによると、PD

符号化ネットワークは左前頭前野背外側部・左前頭前野腹側部・左運動前野吻側背側部から成り、PD検索ネットワークは右前頭前野背外側部・両側運動前野吻側背側部・両側楔前部・両側頭頂葉後部・左前補足運動野などから構成されていた。

運動順序学習に関して、符号化では脳の左側前方領域、検索では右側後方領域から成る異なるネットワークが明らかとなった。PDでは、線条体－左前頭葉からなる正常符号化ネットワークは機能し得ず、より広範な左前頭葉内ネットワークが代償的に機能していた。検索機能については右前頭葉－後頭葉を中心とする正常ネットワークはPDにおいても潜在的には機能可能であるが、正常者の同等の学習結果を発揮するために大脳半球両側に跨るより広範なネットワークによるブースト機能が発現されていた。また、ネットワークに左右の前頭前野背外側部はそれぞれ符号化・検索に必須であり、同領域が中心的役割を果たしていると考えられる。

以上のように、今回の研究での対象である初期の軽症PD患者は正常と異なる神経ネットワークを発動させて正常人に匹敵する学習効果を発揮したが、病気の進行とともにこれらの代償機能に限界が生じ、実際の認知機能障害が出現するものと考えられる。

公開発表において玉木長良教授から、課題のくり返しによって生じる“慣れ”の影響・ブースト機能における賦活化の増強パターンの詳細・症状の重症度とネットワーク異常との関連・本法の未発症患者のスクリーニングへの有用性・fMRIでの同様の研究の可能性に関する質問があった。次いで田代邦雄教授から、症状の左右の優位度と学習結果との関係・薬物治療の影響・パーキンソン病において障害が指摘されている書字機能の学習要素における位置付けに関する質問があった。更に岩崎喜信教授から正常学習研究における新知見・最近注目されている小脳のネットワークにおける欠如に関する質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究に基づく経験や過去の論文の結果を引用し、明確に回答した。

この論文は、新しい解析方法により運動順序学習における正常な機能的神経ネットワーク、更には、パーキンソン病における異常性を明らかとした点で高く評価され、今後これらの手法が広く研究に応用され、更には、研究結果が同疾患の診療において臨床応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。