

脳構造画像解析に基づく脊髄小脳変性症患者の 大脳による制御メカニズムの理解

○濱田 裕幸（東京大学） 菊地 豊（美原記念病院） 温 文（東京大学）

山下 淳（東京大学） 浅間 一（東京大学）

1. 諸言

脊髄小脳変性症（Spinocerebellar Degeneration: 以下、SCD）は、小脳及びその入出力系の神経細胞を変性する進行性の疾患であり、主に立位や歩行でのバランス障害を示す。これは、小脳というコントローラによって身体を制御する人の機械システムの変質を意味する。SCD患者の症状は、患者によって多彩な症状を呈し、二次的な機能障害（筋力低下や動作能力の低下等）に起因する寝たきりや体力低下により生命予後を悪化させる。そのため、運動制御能力の維持・向上のために、脳内の制御メカニズムという観点から病態を理解することは、重要な意味を有する。

SCD患者の病態の特徴に關与する制御メカニズムは、少なくとも2つの因子が考えられる。一方は小脳の変性に起因するもの、他方は小脳以外の領域（特に大脳）の制御による代償に由来するものである。どちらの場合においても、小脳の構造変化や大脳の可塑性に起因し、神経細胞やシナプス結合の増減が生じるため、脳の容積に微細な変化が起きる。従って、MRIで得られた脳構造画像の解析によって、変化を定量的に評価することが可能である[1], [2]。これらの手法によって、運動学習やバランス練習によって、対応する領域の体積の増加が生じることが知られている [3], [4]。

SCD患者においては、先行研究によって、小脳の体積の減少すること[5]や小脳の全容積と運動機能の重症度が関連すること [6]、小脳の白質の容積と、運動機能の重症度（SARA）と正の相関を有することが報告されている [7]。これらの知見より、小脳の特定領域の変性に依存せず、全体の制御によって身体運動を制御している可能性が示唆されている。その理由として、小脳は前庭感覚や体性感覚、視覚情報の統合に寄与し [8]、これらの機能によって身体運動を制御していることが考えられる。しかし、この小脳による制御システムが変質した場合、大脳がこれらの制御システムを代償する可能性も推察されている[9]。しかし、SCD患者の小脳の変性に伴う、大脳の各領域の代償に着眼した研究は報告されておらず、大脳皮質による制御メカニズムは不明である。

そこで本研究では、小脳の変性に伴って生じる大脳皮質の構造的な変化を、脳構造画像解析により体積を算出し、大脳で代償される制御システム（適応）を探索的に理解することを目的とする。

2. 方法

2.1 対象

対象は、脊髄小脳変性症患者 11 名（女性：6 名、平均年齢 57.8 ± 16.4 歳）と健常者 11 名（女性：5 名、平均年齢 64.2 ± 9.4 歳）とした。

患者の属性は、常染色体優性型 3 名、常染色体劣性型 1 名、多系統萎縮症（小脳症状優位型）3 名、SCD 6 型 1 名、SCD31 型 1 名で、罹患年数の中央値は 9 年（第 1 四分位 3.5 年、第 3 四分位 15.5 年）であった。運動失調の評価項目である Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) のスコアは、中央値は 17 点（第 1 四分位 12.5 点、第 3 四分位 17 点）であった。

通常診療で使用される患者データに関して、匿名化された情報の取り扱いに対する同意を取得した上で、本研究のデータとして使用した。健常者は、公開脳画像データである OASIS-3 (<https://www.oasis-brains.org/>) [10]を使用した。

2.2 脳構造画像

本研究の患者データに使用した脳構造画像は 3T の MRI 装置 (GE Discovery MR 750, GE 社製)によって撮像された T1 強調画像を使用した。健常者データにおいては、3T の MRI 装置 (TIM Trio もしくは BioGraph mMR, Siemens 社製)によって撮像された T1 強調画像を使用した。

2.3 脳構造画像解析

2.3.1 小脳容積の算出

患者群と健常群の脳構造画像を、SUIT アルゴリズム[11]の改良版である SUITer [2]を Matlab 2020a (Mathworks 社製) 上にて使用し、小脳の領域を左右合計 28 領域に分割した皮質の脳容積 (mm^3) を算出した。算出された小脳の容積は、各個人の頭蓋内容積 (ICV) で除し、%ICV にて値を正規化した。

2.3.2 大脳容積の算出

患者群の大脳皮質の各領域の容積の算出は、FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) を使用した。健常群のデータは、OASIS-3 のデータセット内に FreeSurfer を用いて算出された皮質の容積 (mm^3) を使用した。

算出に使用した領域は、Desikan-Killiany Atlas を使用し [12], 左右合計 68 領域に分割した脳容積 (mm^3)

を算出した。算出された大脳の容積は、各個人の ICV で除し、%ICV にて値を正規化した。

2.4 統計解析

各群の小脳容積比は、Shapiro-Wilk 検定により、正規性の有無を確認した。小脳容積比は両群ともに正規性を認めたため、群間比較として、対応のない t 検定を実施した。有意水準は 5% とした。さらに小脳の容積比と SARA の点数（運動失調の重症度）を Spearman の順位相関係数を用いて算出した。有意水準は 5% とした。

小脳と大脳の領域間の関係性は、大脳の各領域の容積比は、Shapiro-Wilk 検定により正規性を有さない領域を認めたため、Spearman の順位相関係数を用いて算出し、有意水準は 5% とした（FDR 補正）。

相関を認めた領域に対し、Mann-Whitney の U 検定により、群間の比較を実施した。有意水準は 5% とした。

3. 結果

3.1 小脳容積

患者群の小脳皮質の全容積は、平均 5.13%（標準誤差：0.36）であり、健常群は、平均 6.49%（0.27）であった。合計の小脳容積において、有意差を認めた（ $t(20) = 2.90, p = .007$ ）。小脳の各領域の容積比を図 1 に示す。

小脳の容積と運動失調の重症度は、有意な相関を認めた（相関係数 0.81, $p < 0.001$ ）。

3.2 小脳容積と大脳容積の相関

小脳の各領域間の相関係数は正の値にて、いずれも高い値（相関係数 0.9 以上）であったため、小脳の全容積を代表値として、大脳の各領域との相関行列を算出した（図 2・3）。

患者群における小脳全体の容積（表 1: 領域番号 1）と大脳の各領域の容積に、負の相関を有意に認めた領域（ $p < 0.05$ ）として、右下側頭領域（9）と、右前頭眼窩野（12）、右中側頭領域（15）、右吻側中前頭回（27）、右上側頭領域（30）、右横側頭領域（34）、左紡錘回（41）、左中側頭領域（49）、左上頭頂小葉（63）が同定された（図 2）。健常群においては、小脳の全容積と大脳の各領域における有意な負の相関は認められなかった（ $p > 0.05$, 図 2）。

3.3 小脳と相関を認めた大脳領域の容積

小脳と負の相関を認めた大脳領域の容積の変化が、健常者の容積と比較するために、容積（%ICV）の各群の平均値を比較した（図 4）。

患者群は、右下側頭領域（表 1: 領域番号 9）と、右前頭眼窩野（12）、右中側頭領域（15）、右吻側中前頭回（27）、右上側頭領域（30）、左紡錘回（41）において、健常群よりも有意な容積比の増加を認めた（ $p < 0.05$ ）。

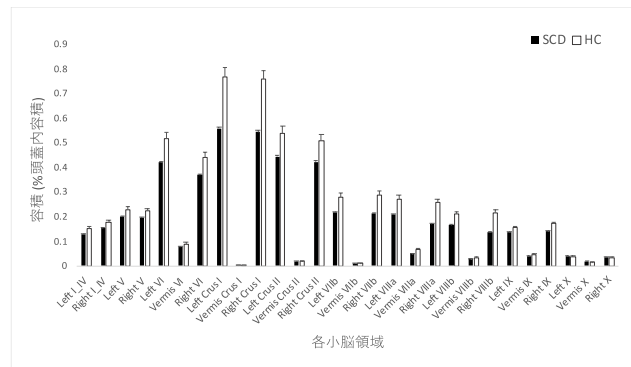


図 1 小脳の各領域における脳容積
SCD は 患者群, HC は健常群を示す。

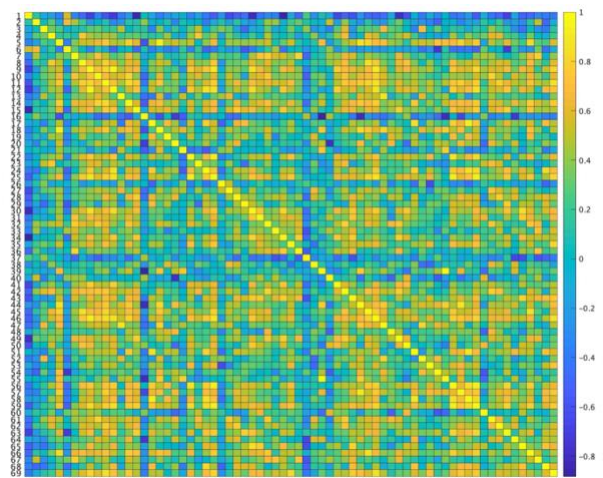


図 2 患者群における小脳と大脳容積の相関
青で示された部位が負の相関を示す。各番号は、表 1 と同番号を示す。

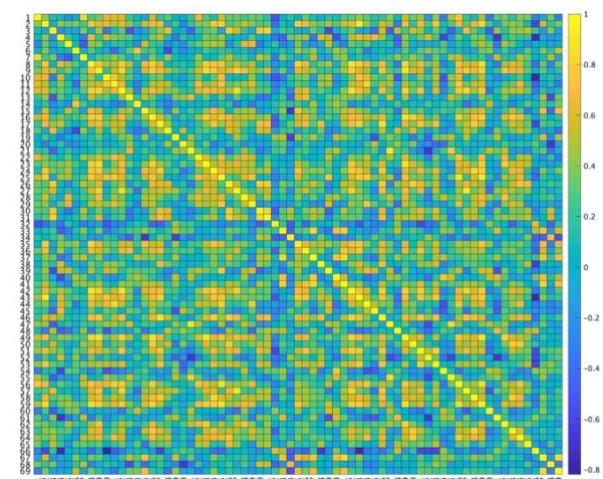


図 3 健常者群における小脳と大脳容積の相関
青で示された部位が負の相関を示す。各番号は、表 1 と同番号を示す。

表 1 小脳と大脳の各領域番号

Cerebellum	Right Hemisphere			Left Hemisphere		
1 Cerebellum	2 bankaste	19 parorbitalis	36 bankaste	53 parorbitalis		
	3 caudalanteriorcingulate	20 parstriangularis	37 caudalanteriorcingulate	54 parstriangularis		
	4 caudalmiddlefrontal	21 pericalcarine	38 caudalmiddlefrontal	55 pericalcarine		
	5 cuneus	22 postcentral	39 cuneus	56 postcentral		
	6 entorhinal	23 posteriorcingulate	40 entorhinal	57 posteriorcingulate		
	7 fusiform	24 precentral	41 fusiform	58 precentral		
	8 inferiorparietal	25 precuneus	42 inferiorparietal	59 precuneus		
	9 inferiorfrontal	26 rostralanteriorcingulate	43 inferiorfrontal	60 rostralanteriorcingulate		
	10 isthmuscingulate	27 rostralmiddlefrontal	44 isthmuscingulate	61 rostralmiddlefrontal		
	11 lateraloccipital	28 superiorfrontal	45 lateraloccipital	62 superiorfrontal		
	12 lateralorbitofrontal	29 superiorparietal	46 lateralorbitofrontal	63 superiorparietal		
	13 lingual	30 superiortemporal	47 lingual	64 superiortemporal		
	14 medialorbitofrontal	31 supramarginal	48 medialorbitofrontal	65 supramarginal		
	15 middletemporal	32 frontalpole	49 middletemporal	66 frontalpole		
	16 parahippocampal	33 temporalpole	50 parahippocampal	67 temporalpole		
	17 paracentral	34 transversestemporal	51 paracentral	68 transversestemporal		
	18 parapericulus	35 insula	52 parapericulus	69 insula		

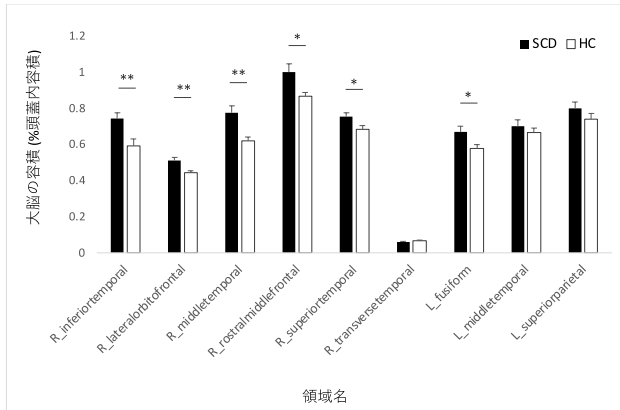


図 4 患者群と健常群における大脳容積比の比較
R は右半球, L は左半球, **は $p < 0.001$, *は $p < 0.05$, SCD は 患者群, HC は健常群を示す。

4. 考察

本研究では、脳構造画像解析を基に、SCD 患者における小脳の変性に伴う身体運動の制御システムの大脳による代償が、どのように生じているのか、探索的に理解することを試みた。結果から、SCD 患者の脳容積の ICV 比は、健常者と比較し有意に減少し、小脳の変性に伴う脳容積の減少が生じていた。さらに、小脳の容積比が減少している患者は、大脳による脳容積比の増加を認める領域が存在し、主に側頭葉や前頭領域に相関関係を認めた。

先行研究では、SCD の病型によって、皮質の減少に相違があることが報告されている[7]が、一般的に小脳皮質と機能的結合を有する領域の大脳皮質の減少が生じることが知られている[5]。本研究では、これらの報告と一致しない結果を得た。

一つの理由として、先行研究とは病型が異なる可能性がある。本研究で対象とした患者群は、遺伝子判別に病型が同定されていないケースも存在することから、明確な比較はできない。本研究で対象とした患者の病型には、先行研究で示されている SCD 3 型の患者と異なる特徴を有する可能性がある。しかし、SCD 患者の一次要因による容積の増大は報告されていないことから、二次的要因による小脳の制御システムを大脳によって代償したことによる大脳皮質の

活動増加の結果、容積の増大を認めた可能性が強く疑われる。

小脳の変性に伴い、大脳の容積増大を認めた領域は、側頭葉に多く認められた。側頭葉の中側頭領域や下側頭領域は、視覚情報の処理[13]や複数の感覚情報の統合[14]に関与する。小脳で自動的に制御される感覚情報の処理が困難となった場合、これらの領域における制御システムが動員され、身体運動の制御に寄与している可能性が推察される。さらに、側頭領域は、言語処理や意味記憶の処理に関与する[15]。運動においては、運動の経験に連れて、大脳の活動から小脳の活動に移行する[16]が、SCD 患者の場合は、小脳による自動的な制御が行えず、側頭領域における言語的な学習や記憶が要求されることが考えられる。

同様に前頭領域に関しても、注意機能[17]や意思決定[18]との密接な関与がある。日常生活動作上の運動制御において、意識的な制御（過剰な活動）が、健常者よりも要求されていることが、容積の増大に関与している可能性がある。

本研究で明らかとなった大脳の可塑的な変化は、小脳による制御システムを代償するための大脳による制御システム（適応）を反映していると考えられる。今後、これらの領域と行動学的データの関係性の理解に基づき、これらの領域を対象としたリハビリテーションやニューロモジュレーション手法に対する応用が期待される。一方で、これらの領域が潜在的な能力を引き出すために関与する領域であるか（長期的な生活の質の維持に関連する適応であるか）否かは不明である。すなわち、これらの領域の活動の促進もしくは抑制のどちらが介入のターゲットになるかは、以前不明であるため、今後、慎重な検討が必要である。特に、今回同定された領域に基づき、身体制御の特徴を推定し、行動学的データと照合していく必要がある。

本研究には、限界点がいくつか挙げられる。まず、本研究で取り扱った患者データは、一時点の脳画像データである。実際の時系列変化によって、容積の変化を明らかにするためには、縦断的な調査が求められる。また、より多くの患者データに基づく、病型を考慮に入れた理解も必要である。

5. 結論

本研究では、小脳の変性に伴って生じる大脳皮質の構造的な変化を、脳構造画像解析により体積を算出し、大脳で代償される制御システムがどの領域で担われているか、明らかにした。しかし、本研究によって明らかとなった小脳の代償を担う大脳の領域に対する臨床介入への発展のためには、さらなる検証が必要である。

6. 謝辞

本研究は、JSPS 科研費 JP19H05729, JP20K19423 の助成を受けたものです。

参 考 文 献

- [1] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno, "Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction," *Neuroimage*, vol.9, no. 2, pp.179–194, Feb. 1999.
- [2] M. M. El Mendili, M. Petracca, K. Podranski, L. Fleysheer, S. Coccozza, and M. Inglese, "SUITEr: An Automated Method for Improving Segmentation of Infratentorial Structures at Ultra-High-Field MRI," *J. Neuroimaging*, vol.30, no. 1, pp.28–39, Jan. 2020.
- [3] M. Dordevic, M. Taubert, P. Müller, J. Kaufmann, A. Hökelmann, and N. G. Müller, "Brain Gray Matter Volume Is Modulated by Visual Input and Overall Learning Success but Not by Time Spent on Learning a Complex Balancing Task," *J. Clin. Med. Res.*, vol.8, no. 1, Dec. 2018.
- [4] A. R. Brunoni, I. M. Benseñor, and T. C. de T. F. Alves, "Therapeutic interventions for vascular depression: a systematic review," *Braz J Psychiatry*, vol.33, no. 4, pp.400–409, Dec. 2011.
- [5] C. R. Hernandez-Castillo, R. Diaz, A. Campos-Romo, and J. Fernandez-Ruiz, "Neural correlates of ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease," *Cerebellum Ataxias*, vol.4, p.7, Jun. 2017.
- [6] D. Hara, F. Maki, S. Tanaka, R. Sasaki, and Y. Hasegawa, "MRI-based cerebellar volume measurements correlate with the International Cooperative Ataxia Rating Scale score in patients with spinocerebellar degeneration or multiple system atrophy," *Cerebellum & Ataxias*, vol.3, no. 1, 2016.
- [7] W. O. Arruda, A. T. Meira, S. E. Ono, A. de Carvalho Neto, L. E. G. G. Betting, S. Raskin, C. H. F. Camargo, and H. A. G. Teive, "Volumetric MRI Changes in Spinocerebellar Ataxia (SCA3 and SCA10) Patients," *Cerebellum*, vol.19, no. 4, pp.536–543, Aug. 2020.
- [8] T. Ishikawa, M. Shimuta, and M. Häusser, "Multimodal sensory integration in single cerebellar granule cells in vivo," *Elife*, vol.4, Dec. 2015.
- [9] 菊地: "小脳病変によるバランス障害への理学療法協調運動障害に対する理学療法," *理学療法ジャーナル*, vol.52, no. 9, pp.809–821, 2018.
- [10] P. J. LaMontagne, T. L. S. Benzinger, J. C. Morris, S. Keefe, R. Hornbeck, C. Xiong, E. Grant, J. Hassentab, K. Moulder, A. G. Vlassenko, M. E. Raichle, C. Cruchaga, and D. Marcus, "OASIS-3: Longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease," *bioRxiv*, medRxiv, 15-Dec-2019.
- [11] J. Diedrichsen and E. Zotow, "Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data," *PLoS One*, vol.10, no. 7, p.e0133402, Jul. 2015.
- [12] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany, "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest," *Neuroimage*, vol.31, no. 3, pp.968–980, Jul. 2006.
- [13] A. Ishai, L. G. Ungerleider, A. Martin, J. L. Schouten, and J. V. Haxby, "Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol.96, no. 16, pp.9379–9384, Aug. 1999.
- [14] M. M. Murray and M. T. Wallace, *The neural bases of multisensory processes*. CRC Press, 2011.
- [15] A. Martin and L. L. Chao, "Semantic memory and the brain: structure and processes," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol.11, no. 2, pp.194–201, Apr. 2001.
- [16] Y. K. Kim, E. Park, A. Lee, C.-H. Im, and Y.-H. Kim, "Changes in network connectivity during motor imagery and execution," *PLoS One*, vol.13, no. 1, p.e0190715, Jan. 2018.
- [17] S. Japee, K. Holiday, M. D. Satyshur, I. Mukai, and L. G. Ungerleider, "A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study," *Front. Syst. Neurosci.*, vol.9, p.23, Mar. 2015.
- [18] J. D. Wallis, "Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol.30, pp.31–56, 2007.