

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17932

研究課題名（和文）線条体ストリオソーム構造をターゲットとしたジストニア新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new therapy for dystonia targeting the striatal striosome compartment

研究代表者

森垣 龍馬（MORIGAKI, Ryoma）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・特任准教授

研究者番号：70710565

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：小脳性ジストニアモデルマウスにおいて、線条体parvalbumin陽性介在ニューロンは顕著に活性化しており、線条体の解剖学的下流に存在するentpeduncular nucleusおよびglobus pallidus externusも脱抑制し活性化していた。ドパミン受容体モジュレーターによる小脳性ジストニアの症状の改善効果は乏しく、小脳性ジストニアが難治であることと関連している可能性も示唆された。Q175ハンチントン病モデルマウスにて、様々な分子が脳線条体ストリオソーム内で変化を起こしていることを発見した。PVニューロンとストリオソームがジストニア発症に重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ジストニアは運動異常症のひとつで、持続性筋収縮のため適正な運動制御が困難となる症候群である。その詳細な発症機序は不明でその病態生理を明らかにすることは不随意運動領域の大きな課題の一つである。ジストニアに共通の生化学的カスケードは見つかっておらず現段階ですべてのジストニアの治療に関して共通の標的となる分子は存在しない。本研究では、ジストニアの発症機序に脳線条体パルブアルブミン陽性介在ニューロンおよびストリオソーム構造が関与している可能性につき明らかにした。これらをターゲットとする新たな治療法の開発が進むことで、本疾患を克服できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In the mouse model of cerebellar dystonia, parvalbumin (PV)-positive interneurons in the striatum were notably activated, suggesting their disinhibitory and activating effects on the entopeduncular nucleus (EPN) and globus pallidus externus (GPe), anatomical downstream regions in the direct and indirect pathways originating from the striatum. The therapeutic effects of dopamine receptor modulators on the symptoms of cerebellar dystonia were limited, hinting at a possible association with the intractable nature of cerebellar dystonia. In the Q175 mouse model of Huntington's disease, it was discovered that various molecules undergo changes within the brain striosome, a specific compartment within the striatum. Parvalbumin (PV) neurons and the striosome have been implicated as important factors in the onset of dystonia.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：ジストニア 線条体 パルブアルブミン ストリオソーム 小脳 ドパミン 発症機序

1. 研究開始当初の背景

ジストニアは運動異常症のひとつで、持続性筋収縮のため適正な運動制御が困難となる症候群である。一次性ジストニアの有病率は、本邦では人口 10 万人あたり 10~20 人程度とされる。薬剤性などの二次性ジストニアを含めるとさらに数は多い。特にプロフェッショナルな職業性ジストニアに関しては、例えばプロの音楽家の 100 名に 1 名が罹患する。また、遺伝性ジストニアは国の難病指定されている。その詳細な発症機序は不明であるが、大脳基底核を中心とした運動制御ループの機能異常と推定され、この仮説は運動制御ループを修正する脳深部刺激療法がジストニアに有効なことから支持されている。その病態生理を明らかにすることは不随意運動領域の大きな課題の一つである。ジストニアに共通の生化学的カスケードは見つかっておらず現段階ですべてのジストニアの治療に関して共通の標的となる分子や構造物は存在しない。

大脳基底核機能を統御する主な構造物の一つである線条体には 2 つの機能分画 (ストリオソームとマトリックス) が存在する。ストリオソーム分画は黒質緻密層ドパミン産生細胞との間に半閉鎖回路 (ストリオソーム回路) を形成し線条体ドパミン機能の恒常性維持に働いていると考えられている (Crittenden JR, Front Neuroanat 2017)。2 つの機能分画の境界にはアセチルコリン作動性神経細胞などの介在ニューロンが位置し、ストリオソームの情報をマトリックスへ伝達している。遂行時の行動 (運動) は評価皮質によって常に監視され、評価皮質からストリオソーム分画へ行動が最適かどうかの情報が送られている (Amemori K, et al., Front Hum Neurosci 2011)。線条体ストリオソームのこのような解剖学的な位置関係から、ストリオソームは運動の質的な要素の調整に中心的な役割を担っており、マトリックスは運動の量的な要素を調整すると研究代表者は推定してきた (Morigaki R, et al., Front Cell Neurosci 2017)。実際に、DYT3 遺伝性ジストニアではジストニア発症期に病理学的にストリオソーム構造で細胞死が起こっていることが知られている (Goto et al., Ann Neurol 2005)。現在に至るまで、ジストニアの発症を説明しうる遺伝子異常と病理学的所見が得られたのはこの DYT3 ジストニアのみである。ジストニアの原因が線条体ストリオソーム機能異常によるのならば、ストリオソーム機能を変化させることでジストニアを発症させたり、または治癒させたりすることが可能であると考えられる。

2. 研究の目的

研究代表者はジストニアの発症原因として線条体ストリオソームの機能異常の重要性を提唱してきた。本研究ではジストニアの発症機序と線条体の運動領域のストリオソームの機能の関連を解明し、その治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ジストニアモデルマウスの作成と大脳基底核回路の評価

小脳 Na⁺ポンプ阻害剤であるウアバインを持続注入ポンプ (Alzet 社製) にて持続投与する小脳性ジストニアモデルを作成した。線条体や解剖学的下流構造における c-fos 発現量、分布を検討した。

(2) ジストニアモデルマウスのドパミン受容体刺激・拮抗薬に対する反応性の検討

小脳性ジストニアにおいても、大脳基底核回路が関与している可能性を検討するためドパミン受容体刺激・拮抗薬による症状の改善を検討した。

(3) 線条体ストリオソームへ投射する皮質領域の検討

前行性アデノ随伴ウィルスベクターをマウス脳皮質に 35 ゲージシリンジを用いて定位脳手術装置で片側脳皮質に局所的に投与し、神経トレーシング研究を行った。候補皮質は Allen brain atlas の virus injection study を詳細に検討した結果、島皮質、帯状回などの数か所に決定した。ウィルスベクター投与 2 週間後にマウスを還流固定し、免疫組織学的に線条体の特に背外側運動領域のストリオソーム分画に強い発現があるかどうかを確認した。さらに後方性アデノ随伴ウィルスベクターを用いて、線条体背外側領域からも双方向性に確かめる研究を行った。

(4) その他の運動異常症マウスモデル (Q175 ハンチントン病モデルマウス) におけるストリオソーム分画異常の調査

Q175 ハンチントン病モデルマウスにおいて、線条体ストリオソーム分画の異常が、その病態と関連していることを証明する研究も行った。線条体の免疫染色を 3, 6, 12 か月齢で、それぞれの月齢で mutant と control を 8 匹ずつ (雌雄 4 匹ずつ) 行ったデータ解析を行った。

4. 研究成果

(1) ジストニアモデルマウスにおける線条体パルプアルブミン陽性介在ニューロンの異常

小脳性ジストニアモデルマウスにおいては、ジストニアスコアは時間を経るごとに有意差をもって顕著に悪化した。線条体からの直接路、関節路を介した解剖学的下流に存在する、entpeduncular nucleus、および globus pallidus externus における c-fos 陽性細胞数は、双方でコントロールマウスに比べて有意差をもって顕著に増加した。一般的に臨床のジストニアにおいては、線条体におけるコリン作動性介在ニューロンの活性化が示唆されており、抗コリン薬が投与されることが多く、一定の効果が報告されている。研究代表者は小脳性ジストニアモデルにおいて、線条体において c-fos 陽性のコリン作動性介在ニューロンはほとんどないことを発見した。驚くべきことに有意に顕著な c-fos 陽性細胞は parvalbumin 介在ニューロンに認められた。Parvalbumin 介在ニューロンの活性化によるドパミン神経細胞抑制が、直接路、関節路双方の解剖学的下流構造を脱抑制し活性化させたものと推定された。

(2) 小脳性ジストニアに対するドパミン受容体モジュレーターの機能

次に、ドパミン受容体作動薬による小脳性ジストニアの症状の変化を確認した。下流の活性化状況から、ドパミン D1 アゴニストおよびドパミン D2 アンタゴニストを使用した。D1 アゴニスト、D2 アンタゴニストそれぞれの投与ではジストニア症状の有意な改善は得られず、D1 アゴニスト+D2 アンタゴニスト投与では改善の傾向は得られたが有意ではなかった。EPN および GPe における c-fos 発現量も有意な変化はなかった。小脳性ジストニアは非常に難治であることが知られており、これはひとえに PV による線条体レベルでの抑制が非常に強い可能性が示唆された。または、PV 以外の因子が関与している可能性も否定できなかった。

(3) ストリオソーム構造に連絡する皮質の検討

ストリオソーム構造は線条体介在ニューロンを介して直接路、関節路を抑制しうる。すなわち、小脳性でなくともストリオソーム構造を抑制することで、パルプアルブミンもしくはコリン作動性ニューロンを活性化し、二次的に EPN および GPe を活性化し、ジストニアの状態を起こせるのではないかと推測された。この可能性を証明するためには、線条体背外側の運動領域のストリオソーム抑制する必要がある。ストリオソームは迷宮用構造をとっているため、これを抑制するためには解剖学的に上流にある皮質領域の同定が必要であ

り、前行性アデノ随伴ウィルスベクターを用い、ストリオームに inputs する皮質領域を決定する神経トレーシング研究を行った。マウス脳においては皮質領域分画も小さく同定は難航した。線条体側から後方性にもトレーシングを行い現在も同定作業を継続中である。

(4) その他の不随意運動モデル動物におけるストリオソーム構造の異常

q175 ハンチントン病モデルにて、u-opioid 受容体 (MOR)の発現は線条体ストリオソーム分画にて月齢に応じて進行性に上昇していることを報告した。Deep learning を用いたアルゴリズムにてストリオソーム分画の免疫組織学的な変化を客観的に評価する方法を開発し、その他様々な分子が脳線条体ストリオソーム内で変化を起こしていることを発見し、現在報告準備中である。

以上の研究成果より、ジストニアの発症機序に脳線条体パルプアルブミン陽性介在ニューロンおよび脳線条体ストリオソームの異常が関与している可能性が示唆された。これらをターゲットする新たな治療法の開発が進むことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke, Matsuda Taku, Miyake Kazuhisa, Yamamoto Nobuaki, Takagi Yasushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dystonia and Cerebellum: From Bench to Bedside	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 1~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11080776	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujikawa Joji, Morigaki Ryoma, Yamamoto Nobuaki, Oda Teruo, Nakanishi Hiroshi, Izumi Yuishin, Takagi Yasushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Therapeutic Devices for Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Current Progress and a Systematic Review of Recent Randomized Controlled Trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1~25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2022.807909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Morigaki Ryoma, Lee Jannifer H., Yoshida Tomoko, Wuthrich Christian, Hu Dan, Crittenden Jill R., Friedman Alexander, Kubota Yasuo, Graybiel Ann M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Spatiotemporal Up-Regulation of Mu Opioid Receptor 1 in Striatum of Mouse Model of Huntington's Disease Differentially Affecting Caudal and Striosomal Regions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2020.608060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke, Mure Hideo, Fujita Koji, Matsuda Taku, Yamamoto Yoko, Nakataki Masahito, Okahisa Tetsuya, Matsumoto Yuki, Miyake Kazuhisa, Yamamoto Nobuaki, Kaji Ryuji, Takagi Yasushi, Goto Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Can Pallidal Deep Brain Stimulation Rescue Borderline Dystonia? Possible Coexistence of Functional (Psychogenic) and Organic Components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci10090636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mure Hideo, Toyoda Naoto, Morigaki Ryoma, Fujita Koji, Takagi Yasushi	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical Outcome and Intraoperative Neurophysiology of the Lance-Adams Syndrome Treated with Bilateral Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stereotactic and Functional Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 399 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Dystonia: Still a Mysterious Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 1 ~ 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life12070989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Taku, Morigaki Ryoma, Matsumoto Yuki, Mure Hideo, Miyake Kazuhisa, Nakataki Masahito, Harada Masafumi, Takagi Yasushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Obsessive compulsive symptoms are negatively correlated with motor severity in patients with generalized dystonia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-24826-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koyama Hiroshi, Mure Hideo, Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke, Miyake Kazuhisa, Matsuda Taku, Fujita Koji, Izumi Yuishin, Kaji Ryuji, Goto Satoshi, Takagi Yasushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11060477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三宅一央、森垣龍馬、牟礼英生、松田拓、後藤恵、高木康志
2. 発表標題 Vo-DBS施行後から9年経過したDYT6ジストニア患者の長期予後
3. 学会等名 第61回日本定位・機能神経外科学会（大阪）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田拓、森垣龍馬、松元友暉、牟礼英生、三宅一央、中瀧理仁、原田雅史、高木康志
2. 発表標題 全身性ジストニアと強迫性障害の重症度についての検討
3. 学会等名 第61回日本定位・機能神経外科学会（大阪）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森垣龍馬、藤川丈自、松田拓、三宅一央、牟礼英生、松田拓、小田輝王、宮本亮介、藤田浩司、山本伸昭、和泉唯心、高木康志、後藤恵
2. 発表標題 特発性ジストニア患者の頭蓋骨の歪み
3. 学会等名 第61回日本定位・機能神経外科学会（大阪）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅一央、森垣龍馬、牟礼英生、高木康志
2. 発表標題 DYT6ジストニア患者におけるDBS術後9年の長期予後
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会学術総会（横浜）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田拓、森垣龍馬、松元友暉、牟礼英生、三宅一央、中瀧理仁、高木康志
2. 発表標題 全身性ジストニアの重症度と強迫観念の関係性についての検討
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会学術総会(浜)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森垣龍馬、三宅一央、松田拓、小山広土、宮本亮介、和泉唯心、中瀧理人、梶龍兒、後藤恵、高木康志
2. 発表標題 機能性要素を合併したジストニアへの手術加療をどう考えるか
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会(山口)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田拓、森垣龍馬、三宅一央、小山広土、高木康志
2. 発表標題 小脳性ジストニアでは線条体内Parvalbumin interneuronの活性化が認められる
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会(山口)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森垣龍馬、三宅一央、松田拓、宮本亮介、和泉唯心、中瀧理人、高木康志
2. 発表標題 機能性要素を合併したジストニアへの手術加療
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会学術総会(横浜)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森垣龍馬
2. 発表標題 教育コース ジストニアを究める 機能的ジストニア治療法としての外科的な治療—DBS刺激の調整も含めて—
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森垣龍馬、藤川丈自、小田輝王、中西浩史、山本伸昭、三宅一央、松田拓、高木康志
2. 発表標題 機械学習を用いた脳線条体免疫染色画像の解析
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会学術総会（横浜）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morigaki Ryoma, Ogawa Masahiro, Okita Shinya, Matsuda Taku, Takagi Yasushi, Goto Satoshi
2. 発表標題 Phospho-serine 276 of nuclear factor kappa b is involved in the genesis of l-dopa-induced dyskinesia
3. 学会等名 Society for Neuroscience (on-line meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森垣龍馬、牟礼英生、松田拓、三宅一央、宮本亮介、藤田浩司、中瀧理仁、梶龍兒、高木康志、後藤恵
2. 発表標題 機能—器質ボーダーラインジストニアに対する脳深部刺激療法
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牟礼英生、森垣龍馬、小山広士、三宅一央、松田拓、宮本亮介、藤田浩司、和泉唯信、後藤恵、高木康志
2. 発表標題 遅発性ジストニアに対する淡蒼球内節刺激術12例の検討ー適応・長期成績・刺激条件についてー
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅一央、松田拓、森垣龍馬、牟礼英生、高木康志、宮本亮介
2. 発表標題 ジストニックストームを生じたGNAO1遺伝子変異に対し淡蒼球脳深部刺激療法を行った1例
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森垣龍馬、吉田智子、Christian Wuthrich、Jill R. Crittenden、久保田康夫、Ann M. Graybiel
2. 発表標題 Q175ハンチントン病モデルマウス線条体においてmu-オピオイド受容体の発現は進行性に強く増加する
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会（岡山）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牟礼英生、森垣龍馬、小山広士、大北真哉、松田拓、佐光巨、宮本亮介、藤田浩司、和泉唯信、梶龍兒、後藤恵、高木康志.
2. 発表標題 遅発性ジストニアに対する淡蒼球内節刺激術12例の検討：適応・長期成績・刺激条件について
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会（岡山）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本亮介、黒田一駿、牟礼英生、森垣龍馬、中瀧理仁、大崎裕亮、和泉唯信、後藤恵、梶龍兒
2. 発表標題 18p-症候群に伴う全身性ジストニアに対し、GPi-DBSが効果的であった一例
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（岡山）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

MIT News (https://news.mit.edu/2020/brain-changes-huntingtons-disease-1210)
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	マサチューセッツ工科大学	ピッツバーグ大学	