

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月18日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591501

研究課題名（和文） 髄液ヒスタミン値を用いた過眠症の診断確立と反復性過眠症での視床下部蛋白の原因検索

研究課題名（英文） Evaluation for CSF histamine levels in many disorders and measurements of hypothalamic neuropeptides in the patients with Kleine-Levin syndrome.

研究代表者

清水 徹男 (SHIMIZU TETSUO)

秋田大学 大学院医学系研究科 教授

研究者番号：90170977

研究成果の概要（和文）：(1) ヒスタミン神経系はオレキシン神経系の下位にあり、睡眠の実行系と考えられている。過眠症で髄液中のヒスタミン値を測定したところ、ナルコレプシーと特発性過眠症は、同様に对照群に比べて共に低値であった。しかしながら、リタリン等の中枢神経刺激薬を内服している症例では、对照群との有意差は認められなかった。ナルコレプシーではリタリンの内服の有無にて、オレキシン値に変化はないが、ヒスタミン値に関しては、高値になる傾向がみられた。ヒスタミン値は、睡眠時無呼吸症では对照群と同等な値であった。故に中枢性の過眠症状の生化学的な指標として使える可能性がある(Kanbayashi2009)。引き続き、様々な疾患での測定では、炎症性疾患では高値であること、脱随性疾患であるMSでは低値であるが、ADEMでは高値であることなどを見いだしている(Ito2010)。加えて、パーキンソン症候群のなかで、多系統萎縮症に比べて、進行性核上麻痺と大脳皮質基底核変性症にては低値であることを見いだした(Kanbayashi2012)。(2) Kleine-Levin症候群（反復性過眠症）は思春期に好発し、数日間から2週間程度傾眠状態が続き、病相間歇期には全く平常に戻る疾患である。脳血管関門が欠如しているので感染等の影響を受けやすい視床下部の内側底部の弓状核の α MSHが障害されると活動量は低下し、摂食は亢進することになり、Kleine-Levin症候群の表現型に一致している。故に同疾患における視床下部ペプチドの測定を行った。結果としては髄液オレキシンは正常値であり、メラノコルチン系（ α MSH、AgRP等がライガンド）については、 α MSHは測定出来ず、AgRPも对照群と同様の値であった。一方で神経性食指不振症ではAgRPは高値であった。MCHの測定を行ったところ、反復性過眠症と神経性食指不振症では特に低値や高値では無く、平均的な値であった。ヒスタミンに関しては、やや低値の傾向がみられた。

研究成果の概要（英文）：(1) We first reported that histamine decreases in the primary CNS hypersomnia, such as narcolepsy and idiopathic hypersomnia (Kanbayashi 2009). However, the histamine levels in other diseases are still unknown. We have further estimated the histamine in CSF of several neurological diseases. Histaminergic neurons are located exclusively in the tuberomammillary nucleus (TMN) of the posterior hypothalamus and project their axons to various brain regions. Histamine is released in the brain not only from TMN histamine neurons, but also from brain mast cell enriched in the choroid plexus, and peripheral blood transferred to central nervous system (CNS). Histamine release by these cells may contribute to CSF histamine levels. Increased CSF histamine levels have been reported in meningitis and encephalitis (Ito 2010). In the demyelinating diseases, histamine levels of MS were low but those of ADEM were high. In addition, we found reductions in CSF histamine levels in PSP and CBD compared to MSA (Kanbayashi2012). The differences of histamine levels in these disorders may be caused by the dysfunctions of posterior hypothalamus. (2) Kleine-Levin Syndrome (KLS) is a neurological disorder characterized by recurring periods of excessive amounts of sleeping and eating. We hypothesized that this disorder is caused by the damage to hypothalamic neuropeptides. Therefore, we measured hypothalamic peptides and neurotransmitters, such as, α MSH, AgRP,

MCH, nesfatin-1, orexin and histamine. There were no specific findings in the levels of neuropeptides and neurotransmitters (Kanbayashi2010). While we found that CSF AgRP were elevated in the patients with anorexia nervosa, the histamine levels are relatively low among the patients with KLS (Ito2010).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：過眠症、ヒスタミン、オレキシン、Kleine-Levin 症候群、Agrp

1. 研究開始当初の背景

(1) (髄液ヒスタミン)オレキシン神経の下位で働き覚醒の実行系の役割を担っているのがヒスタミン神経であることが明らかとなっており (Huang2001, Yamanaka2002)、ヒスタミン神経の活動の指標として髄液中のヒスタミンを測定することは非常に重要と考えられた。加えて診断手法として確立するためには、過眠症状におけるヒスタミン値の感受性、特異性を確認する必要がある。そのために、多くの年齢層での様々な疾患についての髄液ヒスタミン値と同時にオレキシン値の検討を行う必要があると考えられた。

(2) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) は思春期に好発し、数日間から2週間程度傾眠状態が続き、病相間歇期には全く平常に戻る疾患である。病相期は先行感染、過労などを契機とすることが知られている。傾眠期には食欲の亢進と過食、色情的言動もみられることがある。以下の事実から、後述の作業仮説を立てて、検証する。(a) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) ではほとんどの例で髄液オレキシンは正常値であり、オレキシン系の関与はない可能性が高い。(b) 弓状核を含む視床下部の内側底部は脳血管関門が欠如しているので血中の物質が容易に脳内に侵入できる(c) GTG (金硫化グルコース：神経毒性あり) を抹消に投与したマウスでは弓状核に存在する摂食抑制作用を持つ色素細胞刺激ホルモン (alpha-MSH) ニューロンの約半数が消失することにより、過食と肥満を呈する (Kawano202)。(d) 色素細胞刺激ホルモン (alpha-MSH) は摂食を抑制するとともに、

覚醒を増やし (Opp1988)、エネルギー消費 (活動亢進、体温上昇、交感神経の活性化など) を促進する。これらの事実を踏まえて下記の作業仮説を考えている。脳血管関門が欠如しているので感染等の影響を受けやすい視床下部の内側底部の弓状核の alpha-MSH 系が障害されると活動量は低下し、摂食は亢進することになり、Kleine-Levin 症候群の表現型に一致している。加えてメラノコルチン系 (alpha-MSH, AgRP, Nesfatine 等がライガンド) は性行動にも関連があることが知られているので、活動量低下、摂食亢進、性行動に全て関与していることになる。これらのことから、メラノコルチン系を中心として、視床下部の神経ペプチドを測定する計画である。

2. 研究の目的

(1) (髄液ヒスタミン)診断手段として確立するために、過眠症状におけるヒスタミンの状態感受性、状態特異性を確認する。そのために、多くの年齢層での様々な神経疾患についての髄液ヒスタミン値と上位神経系であるオレキシン値の検討を行う。人において髄液ヒスタミン値の日内変動、年齢による変化、神経疾患による変動、服薬による変動、腰椎穿刺前の活動状況の影響を解明する。

(2) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) における視床下部ペプチドの関与を検討する目的で、Nesfatine に加えて、睡眠との関連が知られているも髄液での十分な報告のない、MCH, NPY を髄液と血液で検討する。摂食に関与する AgRP と alpha-MSH も測定する。

3. 研究の方法

様々な疾患についての髄液ヒスタミン値 (HPLCにて測定)・オレキシン値 (RIキットにて)の検討を行う。対象とする疾患は、睡眠・覚醒障害の関連疾患に加えて、神経疾患各種 (神経炎症性疾患、神経免疫疾患、脱随性疾患、脳血管性疾患、神経変性疾患等)である。症例数は計200程度とした。(2) Kleine-Levin症候群の髄液検体、血液検体と臨床経過、頭部CT/MRI所見、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査などを総合的に検討する。症例数は病相期、間欠期をあわせて、計20検体程度測定した。Nesfatine、MCH、NPY、AgRPとalpha-MSHを髄液や血液中で検討した。

4. 研究成果

(1) (髄液ヒスタミン)過眠症で髄液中のヒスタミン値を測定したところ、ナルコレプシーと特発性過眠症は、同様に对照群に比べて共に低値であった。しかしながら、リタリン等の中枢神経刺激薬を内服している症例では、对照群との有意差は認められなかった。ナルコレプシーではリタリンの内服の有無にて、オレキシン値に変化はないが、ヒスタミン値に関しては、高値になる傾向がみられた。ヒスタミン値は、睡眠時無呼吸症では对照群と同等な値であった。故に中枢性の過眠症状の生化学的な指標として使える可能性がある (Kanbayashi, Sleep2009)。引き続き、様々な疾患での測定では、炎症性疾患では高値であること、脱随性疾患であるMSでは低値であるが、ADEMでは高値であることなどを見いだしている (Ito2010)。加えて、パーキンソン症候群のなかで、多系統萎縮症に比べて、進行性核上麻痺と大脳皮質基底核変性症にては低値であることを見いだした。病態機序に関与する可能性を含めて検討中である (Kanbayashi2012)。

(2) Kleine-Levin 症候群にて、視床下部のペプチドの測定を行った結果、髄液オレキシンは正常値であり、メラノコルチン系 (α MSH、AgRP 等がライガンド) については、 α MSHは測定出来ず、AgRP も对照群と同様の値であった。一方で神経性食指不振症では AgRP は高値であった。MCH の測定を行ったところ、反復性過眠症と神経性食指不振症では特に低値や高値では無く、平均的な値であった (Kanbayashi2010)。ヒスタミンに関しては、やや低値の傾向がみられた (Ito2010)。Nesfatin, NYP については特に有意な値ではなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1) Ko Tsutsui, Takashi Kanbayashi, Keiko Tanaka, Shuken Boku, Wakako Ito, Jun Tokunaga, Akane Mori, Yasuo Hishikawa, Tetsuo Shimizu, Seiji Nishino. 、Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features.、BMC Psychiatry、査読有、2012 May 8;12(1):37.

2) Kanbayashi T, Yasui K, Kodama T, Nomura T, Inomata Y, Yagisawa K, Yaegashi K, Kosaka M, Nakashima K, Shimizu T、EVALUATION OF CSF HISTAMINE IN THE PATIENTS WITH VARIOUS ATYPICAL PARKINSONIAN DISORDERS、SLEEP、査読有、Volume 35, Abstract Supplement, A282-83、2012

3) Sagawa Y, Kondo H, Matsubuchi N, Takemura T, Kanayama H, Kaneko Y, Kanbayashi T, Hishikawa Y, Shimizu T、Alcohol Has a Dose-Related Effect on Parasympathetic Nerve Activity During Sleep. Alcohol Clin Exp Res. 査読有、35 巻 11 号、2093-100、2011

4) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T、Efficacy, safety and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial.、Neuropsychobiology.、査読有、63 巻 1 号、35-42、2011

5) Nozawa K, Sekine A, Hozumi S, Shimizu T、Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with depression in partial remission with melancholic features: consecutive case series.、Psychiatry Clin Neurosci.、査読有、65 巻 2 号、199-202.、2011

6) 須田 秀可、筒井 幸、森 朱音、細川 里恵、石川 博康、越前屋 勝、神林 崇、清水 徹男、統合失調症の診断で維持m-ECTを施行していた抗NMDA受容体抗体陽性の1例、精神科治療学、査読有、26 巻 10 号、1327-31、2011

7) 筒井幸、菊池結花、森朱音、湯浅稚子、三上学、神林崇、田中恵子、清水徹男、診断確定までに約8年を要した抗NMDA受容体脳炎の1症例、精神科、査読有、18 巻 6 号、683-686、2011

8) 筒井幸、徳永純、森朱音、近藤類、岩谷光貴、伏見進、大川聡、菅原純哉、苗村育郎、神林崇、清水徹男、抗NMDA受容体脳炎と診断

された男性例、精神科治療学、査読有、26 巻 2 号、235-239、2011

9) Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Boku S, Hosokawa K, Ito W, Takemura T, Takemura F, Shimizu T, Nishino S.、 NMDA RECEPTOR ANTIBODIES AND PSYCHIATRIC MANIFESTATIONS IN HYPOCRETIN DEFICIENT NARCOLEPSY.、 SLEEP、査読有、Volume 34、A213、2011

10) T KANBAYASHI, K TSUTSUI, K TANAKA, W ITO, S BOKU, Y SAGAWA, J TOKUNAGA, M SATO, S NISHINO, T SHIMIZU.、 ANTI-NMDA RECEPTOR ANTIBODY POSITIVE PATIENTS WITH VARIOUS PSYCHIATRIC AND SLEEP SYMPTOMS.、 Sleep and Biological Rhythms、査読有、9 巻、341、2011

11) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T.、 Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome.、J Neurol Sci.、査読有、294 巻、62-66、2010

12) Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T.、 Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects.、J Clin Pharm Ther.、査読有、36 巻 6 号、711-715、2011

13) Fushimi M, Shimizu T, Saito S, Kudo Y, Seki M, Murata K.、 Prevalence of and risk factors for psychological distress among employees in Japan.、 Public Health.、査読有、124 巻、713-715、2010

14) Sato S, Kanbayashi T, Kondo H, Matsubuchi N, Ono K, Shimizu T.、 Rapid increase to double breathing rate appears during REM sleep in synchrony with REM - a higher CNS control of breathing?.、 Adv Exp Med Biol、査読有、669 巻、249-252、2010

15) Kanbayashi T, Shimizu T, Nishino S, et al.、 CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome.、 SLEEP、査読有、32 巻 2 号、181-187、2009

16) Asai H, Kanbayashi T, Shimizu T, Ueno S, et al.、 Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease.、 Clin Neurol Neurosurg.、査読有、111 巻 4 号、341-344、2009

17) Kanbayashi T, Shimizu T, Nishino S, et al.、 Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. Arch Neurol.、査読有、66 巻 12 号、1563-1566、2009

[学会発表] (計 2 件)

1) Ito W, Kanbayashi T, Kodama T, Kikuchi Y, Arii J, Shimizu K, Aizawa R, Chiba S, Yano T, Shimizu T, EVALUATION OF CSF HISTAMINE IN THE PATIENTS WITH NARCOLEPSY OR VARIOUS DISEASES, Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2010. 6. 7, San Antonio, TX, USA.

2) Kanbayashi T, Ito W, Takemura T, Takemura F, Takahashi S, Sato M, Hayashi Y, Sagawa Y, Nishino S, Shimizu T, CSF MELANIN-CONCENTRATING HORMONE CONCENTRATION IN NARCOLEPSY AND VARIOUS NEUROLOGICAL DISORDERS, Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2010. 6. 7, San Antonio, TX, USA.

[図書] (計 1 件)

1) Kanbayashi T, Nakamura M, Shimizu T, Nishino S. Publisher: Springer; 1 edition (November 5, 2009) New York,、 Narcolepsy: A Clinical Guide. Meeta Goswami, S.R. Pandi-Perumal, Michael J. Thorpy, Eds. Symptomatic Narcolepsy or Hypersomnia With and Without Hypocretin (Orexin) Deficiency. 2009、32

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 徹男 (SHIMIZU TETSUO)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90170977

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：