

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13802
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K09096
研究課題名(和文) ミトコンドリア画像による視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病変性予防効果解析

研究課題名(英文) Analysis of neuroprotective effect of DBS on Parkinson's disease using mitochondrial imaging

研究代表者
野崎 孝雄 (Nozaki, Takao)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10598494
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：重症パーキンソン病患者(Hohen and Yahr stage III-IV, 75歳以下)に対し両側視床下核脳深部刺激術(STN-DBS)を施行、術前術後にドパミン神経系の評価として[11C]CFT-PETを撮影し線条体ドパミントランスポーター(DAT)密度の解析を行った。手術を施行した患者のDAT密度は、症状優位側と同側の被殻前腹側部、尾状核腹側部で有意な上昇を認め、その値は患者の運動症状(Unified Parkinson's disease Rating Scale Part III)改善率と有意に相関していた。この所見はSTN-DBSの作用機序の一端を示している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術後に認められた線条体前腹側部のドパミントランスポーター上昇は、パーキンソン病の自然経過とは異なる所見であり、同手術の作用機序、神経保護作用、ニューロモデュレーション効果の一端を示している可能性がある。パーキンソン病の各症例における手術の効果予測・より良い手術時期の決定、より効果の高い刺激調整・薬剤調整等の解明につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Patients with Parkinson's disease who had undergone bilateral STN-DBS were scanned twice with [11C]CFT PET before and after surgery. Correlation analysis was conducted between [11C]CFT binding and "OFF" period Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores assessed preoperatively and postoperatively.

[11C]CFT uptake increased in the contralateral anteroventral putamen and ipsilateral ventral caudate postoperatively. The %reduction in UPDRSIII was significantly correlated with the %increase in [11C]CFT binding in the ipsilateral anteroventral putamen and ventral caudate. STN-DBS increases dopamine transporter levels in the anteroventral striatum, which is correlated with the motor recovery and possibly suggests the neuromodulatory effect of STN-DBS on dopaminergic terminals in Parkinson's disease patients. A preoperative level of anterior striatal dopamine transporter may predict reserve capacity of STN-DBS on motor recovery.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 視床下核脳深部刺激術 ドパミントランスポーター ミトコンドリア

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症パーキンソン病(PD)は 60 歳以上で 1000 人に 1 人と発病率の高い疾患で、進行した重症 PD 患者に対し、視床下核、淡蒼球など特定の神経核をターゲットとする脳深部刺激療法(DBS)が注目されている。我々は 1996 年以来、重症 PD 患者に対し視床下核電気刺激療法(STN-DBS)を施行し、その効果を解析してきた。その一つとして、ドパミン D2 受容体トレーサーの^[11C]ラクロブライドを用いた PET を撮影し、ドパミン作動性神経系(節後機能)の観点から STN-DBS の作用機序の一部を解明した。DBS の電気刺激オン時と刺激オフ時とを比較することにより側坐核、尾状核において STN-DBS のドパミン増加に対する直接関与が明らかとなった。しかし、これは STN-DBS の作用機序の一部に過ぎず、DBS の及ぼす効果について依然不明な点が多い。一方、近年ではミトコンドリア活性と PD 発生、進行との関連も指摘されている。ミトコンドリアの機能低下や異常は老化、神経変性疾患、悪性腫瘍などの原因となりうることを示されている。PD の発症機序の研究は、ドパミン作動性ニューロンを変性脱落させ PD 動物モデルに使用される 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の発見と、作成された動物モデルでミトコンドリア機能異常が確認されたことに始まる。その後、ヒトにおいても、遺伝性 PD の研究から、ミトコンドリアの恒常性維持に若年発症型の PD 原因遺伝子が関与することが明らかとなった。しかし、PD の多くは孤発性で、これらにおけるミトコンドリアの関与の有無は未解明である。我々のグループは、孤発例も含めた一般の PD 患者に対し ^[11F]BCPP-EF-PET を用いたミトコンドリア活性を測定する臨床研究を既に開始しており、ミトコンドリア活性からみた PD の病態解明を目指している。また、STN-DBS のミトコンドリア活性に対する影響は不明であるが、近年の興味深い報告として剖検脳による検討がある。この報告において STN-DBS が PD による中脳黒質のミトコンドリア体積・総数の減少を抑制する可能性が示唆された。STN-DBS の作用機序の一端として、中脳黒質の神経保護、可塑性が関与している可能性が考えられる。今回の研究は、生体の STN-DBS 術後ヒト PD 患者について ^[11F]BCPP-EF-PET を用いてミトコンドリア活性を測定し、ミトコンドリア活性からみた STN-DBS の作用機序、脳保護作用・可塑性の有無解明を目指すものである。また、^[11C]CFT を用いたドパミントランスポーター密度(節前機能)の測定も行い、ドパミン神経系障害の評価を合わせて解析する。

2. 研究の目的

PD では最終的に 25%の患者が薬物コントロール不良となることが報告されている。神経幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞由来のドパミン細胞移植は未だ実験的であり、遺伝子療法も臨床の端に着いたばかりである。薬物コントロール不良患者に対する治療の中で、DBS は現在既に有効かつ安全な治療法として定着しており、将来もこれらの患者の治療には大きな地位を占めるものと思われる。DBS の作用機序については大脳皮質と黒質-線条体のループ回路の理論性が広く取り入れられており、さらに我々の以前の研究により側坐核、尾状核においてドパミン増加への直接関与が明らかとなった。しかし、これらにより脳深部刺激療法の作用機序のすべてが説明できる訳ではない。近年、STN-DBS の PD に対する脳保護効果も指摘され始めており、その詳細な解明が求められている。PET によるミトコンドリア活性、PD の神経変性に対する STN-DBS 影響の有無、脳保護作用の有無を調べるうえで極めて有力な手段となりうる。ヒト生体で STN-DBS 中にミトコンドリア活性を測定した報告はまだ 1 例もなく、この研究を行うことの意義は極めて大きいと

いえる。加えて PD の運動症状に直接関与する DAT 密度測定も行い、PD の神経変性の詳細、ミトコンドリア活性との関連、DBS の効果発現機序の詳細解明を目指す。

3 . 研究の方法

10名のPD患者に対しSTN-DBSを施行し、術前及び術1年後に^[11F]BCPP-EF-PETを撮影する。ドパミン神経系の障害はドパミントランスポーター(DAT)密度を^[11C]CFT-PETで評価する。関心領域は中脳、側坐核、尾状核頭、被殻、視床、前頭皮質、眼窩前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、島皮質、帯状皮質として結合能を測定する。ミトコンドリア活性、DAT密度を定量的に測定、解析し、ミトコンドリア、DATに対するSTN-DBSの影響の有無、変性予防効果・可塑性の有無を検討する。画像解析ソフトとして PMOD ソフトウェアとSPM法を用い、定量画像の作成、トレーサー結合能の定量的な解析および統計的画像解析を行う。術前術後におけるPDの運動症状の評価としてUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS part II, III)を用い、トレーサー結合能との関連を統計学的に解析する。

4 . 研究成果

手術を施行した患者の DAT 密度は、症状優位側と同側の被殻前腹側部、尾状核腹側部で有意な上昇を認め、その値は患者の運動症状(UPDRS Part III)改善率と有意に相関していた。この所見は PD の自然経過とは異なる所見であり STN-DBS の作用機序、神経保護作用、ニューロモデュレーション効果の一端を示している可能性がある。また、術後における UPDRS part II の改善度は、術前における症状優位側と同側の被殻前部の DAT 密度と有意に逆相関を示した。術前における被殻前部の DAT 密度が低いほど術後の症状改善が良好であることが示唆された。これらの所見は、パーキンソン病の各症例における手術の効果予測・より良い手術時期の決定、より効果の高い刺激調整・薬剤調整等の解明につながるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takao Nozaki	4. 巻 137
2. 論文標題 Increased anteroventral striatal dopamine transporter and motor recovery after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 468-478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2021.10.JNS211364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takao Nozaki, Makoto Kadowaki, Kenji Sugiyama, Tomohiro Yamasaki, Masamichi Yokokura, Tomoyasu Bunai, Kazuhiko Kurozumi, Yasuomi Ouchi.
2. 発表標題 Striatal dopamine transporter and microglia predict the efficacy of STN-DBS for Parkinson's disease
3. 学会等名 The17th scientific meeting of Asian Australasian society for Stereotactic and Functional Neurosurgery（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野崎孝雄 門脇 慎 杉山憲嗣 山崎友裕 橋本宗明 坂本量哉 神尾佳宣 小泉慎一郎 横倉正倫 武内智康 黒住和彦 尾内康臣
2. 発表標題 パーキンソン病におけるSTN-DBSの効果予測 [11C]CFT-PET/ [11C]DPA713-PETを用いて
3. 学会等名 第62回日本定位機能神経外科学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	浅川 哲也 (Tetsuya Asakawa) (00469917)	浜松医科大学・医学部・特任研究員 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	黒住 和彦 (Kazuhiko Kurozumi) (20509608)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	
研究 分 担 者	尾内 康臣 (Yasuomi Ouchi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	

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