

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500428

研究課題名(和文)ジストニアの病理に関する包括的研究

研究課題名(英文)Comprehensive study on dystonia pathology

研究代表者

後藤 恵 (GOTO, Satoshi)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・特任教授

研究者番号：50240916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：線条体にはストリオゾームとマトリックスと称される機能分画が存在する。私はこの2分画の活動性不均衡によってジストニアが惹起されるとする仮説的機序を提唱している。研究期間内にジストニアを発症する遺伝子改変モデルではドパミンD1受容体及びGolf発現減少に伴うD1シグナルの低下がストリオゾームに選択的に存在することを見出した。さらにDYT3患者剖検脳の病理解析では線条体のニューロペプチドY(NPY)システムが破綻していることを見出した。NPYは神経保護また神経新生に促進的に働くことから、この所見はDYT3に特有の線条体病変の形成に関連し、NPYが治療薬になる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：In the mammalian striatum, there exist two functional subdivisions termed as striosome and matrix compartments. We have proposed a hypothesis that an imbalanced activities between the striosome and matrix compartments may cause movement disorders that include dystonia. During the last 3 years, we found a selective loss of dopamine D1 receptor D1R and Golf expression in the striosomes in a transgenic mouse model with dystonia, and suggest that a loss of D1Rmediated signaling in the striosomes may cause dystonia symptoms. Moreover, our pathological study on the autopsied brains showed the defects in the neuropeptide NPY system in the striatum of the patients with DYT3 dystonia. Since NPY has a protective role against glutamate receptor-mediated neurotoxicity and promotes striatal neurogenesis, this finding suggests that defects in the NPY system may underlie the genesis of progressive striatal generation that primarily occurs in the striosome compartment.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：ジストニア 神経病理 機能解剖 線条体

## 1. 研究開始当初の背景

ジストニアは「持続性の異常な筋収縮によって特定の運動動作や姿勢が障害される疾患」である。パーキンソン病について多い基底核疾患であり、わが国では推計2万人以上の患者が存在する。研究代表者らはジストニア発現と線条体病理またそれによって惹起される大脳基底核回路の機能異常について長年にわたって研究し報告してきた。

我々は病初期に孤発性ジストニアと同様の症状を呈する遺伝性ジストニア DYT3 (*Lubag* 病)の患者剖検脳において世界で初めてジストニア発症を説明する病理所見として線条体ストリオゾームの選択的な神経細胞脱落を報告した。ストリオゾームは黒質ドパミン細胞に抑制性出力を投射することで黒質からのドパミン出力を調節し線条体ドパミンの恒常性維持に働いていることから、DYT3ではこのフィードバック機能の破綻によってジストニアが発現する可能性を提唱した。さらに、我々は同様のストリオゾームの機能解剖学的異常がドーパ反応性ジストニアの遺伝子改変モデルでも見られることを *PNAS* 誌に報告した。この所見はストリオゾームの機能解剖学的異常がジストニア発症に普遍的に存在する可能性を示唆している。

また、我々は DYT3 の疾患遺伝子が TAF1 (TATA-binding protein associated factor 1)であり、DYT3 患者脳で神経細胞に特異的に存在する TAF1 isoform の N-TAF1 の発現が低下していることを初めて明らかにし発表した。TAF1 は遺伝子の転写に不可欠な蛋白であり、神経細胞では神経伝達・可塑性に関連する様々な遺伝子の転写に重要な役割を果たしている。

## 2. 研究の目的

以上のことから、DYT3 では N-TAF1 の発現低下に伴いストリオゾーム分画の神経細胞が早期に脱落することで線条体ドパミン過剰を惹起し、これがジストニアの発現をもたらすと考えられる。本研究ではこの仮説的機序を検証すると同時に、DYT3 患者の線条体病変による大脳基底核神経回路機能異常を解析する目的で機能画像および脳深部刺激術の際の神経生理学的解析もあわせて行う。また、ハンチントン病などの遺伝性変性疾患における線条体変性のメカニズムとして単一遺伝子の機能異常だけではなく細胞環境ストレスの重要性が示唆されている。そのひとつがドパミン神経毒性である。前述したようにストリオゾーム病変は線条体のドパミン過剰状態を惹起し、ドパミン神経毒性が線条体変性のさらなる進行を助長する可能性がある。従来からドパミン神経毒性は D1 受容体を介するもので D2 受容体シグナルは逆に神経保護に働くと考えられている。我々は DYT3 患者脳では TAF1 遺伝子異常に伴いドパミン D2 受容体発現の著明な減少がみられることを過去に報告した。これらの知見から、DYT3 の線条体神経細胞はドパミン毒性に対する防御機能を有しておらず、それゆえにドパミン過剰状態での進行性の細胞死に陥るものと推察される。

## 3. 研究の方法

我々が先行の研究で明らかにした DYT3 の線条体病理所見 (ストリオゾームの選択的脱落) と責任遺伝子 (TAF1) をもとに、ジストニア発現の病態生理および線条体神経細胞の変性メカニズムを解明するために、遺伝子産物である N-TAF1 の発現様式を正常脳と DYT3 患者脳で検索し遺伝子異常とストリオゾーム病変の関連を免疫組織化学的に解析した。ジストニアを呈する各種遺伝子改変モデル (前述) におけるストリオゾームの機能解剖学的異常の有無について分子生物学的手法を用いて検討した。さらに、DYT3 患者の神経生理検査、機能画像 (PET) 検査、DBS 手術中の直接記録を通して、大脳基底核回路の機能・代謝異常を明らかにし、その病態生理について実験研究を行った。最後に、ドパミン神経毒性の発現また防御機構への N-TAF1 の関与について実験研究を行った。

## 4. 研究成果

(1) DYT3 の責任遺伝子産物である N-TAF1 に対するモノクローナル抗体を作成し、ラット線条体の局在様式を免疫組織化学的に検索したところ、N-TAF1 はストリオゾーム分画の中型有棘細胞に特異的に発現していることが判明した (*Neuroscience* 2011;189:100-107)。

(2) フィリピン・マニラでのフィールド調査において、XDP 患者は高頻度 (80%以上) にうつ症状 (depression) を有していることが判明した。これは、線条体コンパートメント構造の機能病理学的観点から XDP 患者に存在するストリオゾームの特異的病変に由来するものと考え報告した (*Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:844-846)。

(3) DYT3 患者に GPi-DBS を施し、ジストニア症状を 90%以上改善することに成功した。また、術中脳深部微小電極記録では、GPi においてジストニア患者に特有とされる "burst and suppression pattern" が観察された。今後、長期効果を含めて報告予定である。

(4) DYT3 患者の剖検脳において、線条体の neuropeptide Y (NPY) システムの破綻が存在していることを見出した。NPY は神経保護また神経新生に促進的に働くことから、この所見は DYT3 に特有の線条体病変の形成に関連し、NPY が治療薬になる可能性を示唆している (*Brain* 2013;136:1555-1567)。

(5) ジストニア症状を呈する遺伝子改変モデルの解析では、線条体ストリオゾームの GNAL/Gαolf に関連したドパミンシグナルの機能低下を示す所見が得られており、今後報告予定である。

(6) サイクリン依存性キナーゼ 5 (Cdk5) および c-Abelson チロシンキナーゼ (c-Abl) が線条体のドパミン・グルタミン酸シグナルの調節因子として働いていることを発見し (*Neuroscience* 2011;189:25-31, *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013; 7:12)、マウス MPTP モデルにおいて c-Abl 活性阻害剤がパーキンソン症状に対する治療薬になることを報告した (*Front Cell Neurosci* 2014;8:50)。

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 15 件)

1. Tanabe A, Yamamura Y, Kasahara J, Morigaki R, Kaji R & Goto S: A novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 (nilotinib) normalizes striatal motor behaviors in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 8:50 (1-10), 2014 (査読有) doi: 10.3389/fncel.2014.00050.
2. S. Goto, T. Kawarai, R. Morigaki, S. Okita, H. Koizumi, S. Nagahiro, E.L. Munoz, L.V. Lee & R. Kaji: Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain* 136 (Pt 5): 1555-1567, 2013. (査読有) doi: 10.1093/brain/awt084.
3. R. Morigaki, Nakataki, T. Kawarai, L.V. Lee, R.A. Teleg, M.D. Tabuena, H. Mure, W. Sako, P.M. Pasco, S. Nagahiro, J. Iga, T. Ohmori, S. Goto & R. Kaji: Depression in X-linked dystonia-parkinsonism: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 844-846, 2013. (査読有) doi: 10.1016/j.parkreldis. 2013.04.027.
4. T. Kawarai, P.M. Pasco, R.A. Teleg, M. Kamada, W. Sako, K. Shimozono, M. Mizuguchi, D. Tabuena, A. Orlicchio, Y. Izumi, S. Goto, L.V. Lee & R. Kaji: Application of long-range polymerase chain reaction in the diagnosis of X-linked dystonia-parkinsonism. *Neurogenetics* 14: 167-169, 2013.(査読有) doi: 10.1007/s10048-013-0357-x.
5. H. Koizumi, R. Morigaki, S. Okita, S. Nagahiro, R. Kaji, M. Nakagawa & S. Goto: Response of striosomal opioid signaling to dopamine depletion in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease: a potential compensatory role. *Front Cell Neurosci* 7: e74, 2013 (査読有)doi: 10.3389/fncel.2013.00074.
6. Y. Yamamura, R. Morigaki, J. Kasahara, H. Yokoyama, A. Tanabe, S. Okita, H. Koizumi, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Dopamine signaling negatively regulates striatal phosphorylation of Cdk5 at tyrosine 15 in mice. *Front Cell Neurosci* 7: e12 (1-10), 2013 (査読有) doi: 10.3389/fncel.2013.00012.
7. D. Babovic, L. Jiang, S. Goto, I. Gantois, G. Schutz, A.J. Lawrence, J.L. Waddington & J. Drago: Behavioural and anatomical characterization of mutant mice with targeted deletion of D1 dopamine-receptor-expressing cells: response to acute morphine. *J Pharmacol Sci* 121: 39-47, 2013 (査読有)
8. Y. Kuroda, W. Sako, S. Goto, T. Sawada, D. Uchida, Y. Izumi, T. Takahashi, N. Kagawa, M. Matsumoto, M. Matsumoto, R. Takahashi, R. Kaji & T. Mitsui: Parkin interacts with Klokin1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Hum Mol Genet* 21: 991-1003, 2012 (査読有) doi: 10.1093/hmg/ddr530.
9. S. Okita, R. Morigaki, H. Koizumi, R. Kaji, S. Nagahiro & S. Goto: Cell type-specific localization of optineurin in the striatal neurons of mice: implications for neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Neuroscience* 202: 363-370, 2012 (査読有) doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.
10. H. Ishiura, W. Sako, M. Yoshida, T. Kawarai, O. Tanabe, J. Goto, Y. Takahashi, H. Date, J. Mitsui, B. Ahsan, Y. Ichikawa, A. Iwata, H. Yoshino, Y. Izumi, K. Fujita, K. Maeda, S. Goto, R. Kaji & S. Tsuji (他9名、17番目): The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 91: 320-329, 2012 (査読有) doi: 10.1016/j.ajhg.2012.07.014.
11. R. Miyamoto, S. Goto, W. Sako, A. Miyashiro, I. Kim, F. Escande, M. Harada, R. Morigaki, K. Asanuma, Y. Mizobuchi, S. Nagahiro, Y. Izumi & R. Kaji: Generalized dystonia in a patient with a novel mutation in the GLUD1 gene. *Mov Disord* 27: 1198-1199, 2012 (査読有) doi: 10.1002/mds.25081.
12. W. Sako, R. Morigaki, Y. Mizobuchi, T. Tsuzuki, H. Ima, Y. Ushio, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Bilateral pallidal stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 17: 123-125, 2011 (査読有) doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.013
13. W. Sako, R. Morigaki, R. Kaji, I. Tooyama, S. Okita, K. Kitazato, S. Nagahiro, A.M. Graybiel & S. Goto: Identification and localization of a neuron-specific isoform of TAF1 in rat brain: implications for neuropathology of DYT3 dystonia. *Neuroscience* 189: 100-107, 2011 (査読有)doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.031.
14. R. Morigaki, W. Sako, S. Okita, J. Kasahara, H. Yokoyama, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Cyclin-dependent kinase 5 with phosphorylation of tyrosine 15 residue is enriched in striatal matrix compartment in adult mice. *Neuroscience* 189: 25-31, 2011 (査読有) doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.055
15. K. Fujita, M. Yoshida, W. Sako, K. Maeda, Y. Hashizume, S. Goto, G. Sobue, T. Izumi & R. Kaji: Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 1402-1403, 2011 (査読有) doi: 10.1136/jnnp-2011-300783.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 牟礼英生、小泉英貴、森垣龍馬、大北真哉、梶籠兒、永廣信治、後藤恵. ジストニックストームにおける治療法の検討-4例の自験例と文献的考察-. 第53回 日本定位・機能神経外科学会 大阪国際会議場(大阪府) 2014.2.8.
2. 森垣龍馬、瓦井俊孝、小泉英貴、牟礼英生、

- 大北真哉、溝淵佳史、永廣信治、梶龍児、後藤恵. X-linked dystonia-parkinsonismのニューロペプチドYシステム. **第53回 日本定位・機能神経外科学会** 大阪国際会議場(大阪府) 2014.2.8.
3. 大北真哉、森垣龍馬、牟礼英生、宮本亮介、山本伸昭、溝淵佳史、後藤恵、梶龍児、永廣信治. 高インスリン血症高アンモニア血症症候群に合併した全身性ジストニアに対し脳深部刺激術を施行した1例. **第53回 日本定位・機能神経外科学会** 大阪国際会議場(大阪府) 2014.2.7.
  4. 山村行生、森垣龍馬、笠原二郎、横山宏典、田邊彬恵、大北真哉、小泉英貴、永廣信治、梶龍児、後藤恵. ドパミンシグナルはマウス線条体サイクリン依存性キナーゼ5(Cdk5)のチロシン15残基リン酸化を抑制的に制御する. **Neuro2013** 京都国際会議場(京都府)2013.6.20-23.
  5. 瓦井俊孝、森田光哉、森垣龍馬、藤田浩司、野寺裕之、和泉唯信、後藤恵、中野今治、梶龍児. TFG変異による運動ニューロン死のメカニズム. **第54回日本神経学会学術大会東京国際フォーラム(東京都)** 2013.5.29-6.1.
  6. 後藤恵: ジストニアの病態生理: 大脳基底核機能解剖. **第54回日本神経学会学術大会シンポジウム** S(4)-7 不随意運動の病態生理、東京国際フォーラム(東京都) (2013, 5.29.-6.1)
- [図書](計 9 件)
1. R. Morigaki & S. Goto: Deep brain stimulation for essential tremor. In: T. Itakura (ed.) **Deep Brain Stimulation for Neurological Disorder-Theoretical Background and Clinical Application**. Springer, 2014. (著書)
  2. N. Tani, R. Morigaki, R. Kaji & S. Goto: Current use of thalamic Vim stimulation in treating Parkinson's disease. In: A.Q. Rana (ed.). **Parkinson's Disease**. InTech Publisher, 2014. (著書)
  2. N. Tani, R. Kaji & S. Goto: Deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. In: A.Q. Rana (ed.). **Parkinson's Disease**. InTech Publisher, 2014. (著書)
  4. 後藤恵: ジストニアの病理・機能解剖. **ジストニアのすべて**. 診断と治療社、東京、pp. 39-47, 2013 (著書)
  5. 後藤恵: DYT3 ジストニア (X-linked dystonia-parkinsonism: XDP, Lubag 症候群). **神経症候群 II**. 日本臨床、東京 2014, pp. 271-275 (著書)
  6. 梶龍児、後藤恵(他5名): ジストニアの分子病態 X-linked recessive dystonia-parkinsonism (XDP)を中心として. **ジストニア2012**. 中外医学社、東京、pp. 185-193, 2012 (著書)
  7. R. Morigaki, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto:

- Current use of thalamic surgeries for treating movement disorders. In: J.L. Song et al. (eds.). **Thalamus: Anatomy, Functions and Disorders**. Nova Science Publishers, New York, pp. 1-32, 2011
8. R. Morigaki, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Thalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. In: A.Q. Rana (ed.). **Diagnosis and treatment of Parkinson's disease**. InTech Publisher, Croatia, pp. 233-252, 2011 (著書)
  9. 後藤恵: パーキンソン病のDBS治療. **総合臨床** 59; 2435-2440, 2011 (総説)(査読有)

[産業財産権]  
出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
後藤 恵 (GOTO Satoshi)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・特任教授  
研究者番号: 5 0 2 4 0 9 1 6

(2)研究分担者  
梶 龍児 (KAJI Ryuji)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
研究者番号: 0 0 2 1 4 3 0 4

(3)連携研究者  
( )

研究者番号: