

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24621002

研究課題名(和文) 2次性の過眠症の病態検討とオレキシン脱落による脳内鉄代謝の変化とむずむず脚の検討

研究課題名(英文) The etiology of symptomatic narcolepsy and iron metabolites

研究代表者

神林 崇 (Kanbayashi, Takashi)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50323150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：40例を検討した.MRIで視床下部の両側性病変を認めた.オレキシン(OX)は低値が15名,中間値が25名であり免疫療法後にいずれも正常化した.視床下部にはAQP4が高発現するため,免疫機序による障害が生じ,OX神経も障害され過眠症を来していた.早期に診断し治療介入が重要である.ナルコレプシーでは髄液中のトランスフェリン(TF)と鉄イオン(Fe)が高値であり,鉄代謝が昂進している可能性がある.周期性四肢運動数やフェリチンとTFに相関があった.パーキンソン病で睡眠障害の有無で比較検討にて,同様に睡眠障害群では,髄液中のTFとFeが有意に高値であり,睡眠障害に特有である可能性を考えている.

研究成果の概要(英文)：Since aquaporin 4 (AQP4=NMO) antibody were positive, 40 patients were diagnosed as NMO related disorder. Hypothalamic lesions associated with marked or moderate orexin deficiency were found in all cases. Since AQP4 is highly expressed in the hypothalamic regions, an immune attack on AQP4 may be responsible for orexin deficiency. Gaining the basic knowledge of symptomatic narcolepsy in immune mediated conditions will be useful for selecting an appropriate treatment and predicting the prognosis of the disease.

Periodic leg movements during sleep (PLMS) are often associated with restless legs syndrome (RLS). Since, PLMS is also reported in narcoleptic patients, we evaluated CSF ferritin, transferrin and iron in patients with orexin deficient narcolepsy. The patients had higher transferrin and iron levels compared to controls. An increase in transferrin was observed in narcoleptic subjects. Normal ferritin and increased iron levels may possibly suggest a dysregulation of iron metabolites.

研究分野：睡眠覚醒障害

キーワード：ナルコレプシー オレキシン AQP4 むずむず脚症候群 鉄代謝

2 次性の過眠症の病態検討とオレキシン脱落による脳内鉄代謝の変化とむずむず脚の検討

### 1. 研究開始当初の背景

(2 次性の過眠症)これまで睡眠・覚醒障害の診断のために有用な血液や髄液の生化学的なマーカーは無く、そのために診断は多大な労力と熟練を要する睡眠ポリグラフ検査と臨床症状のみに基づいてなされてきた。髄液オレキシン値は非常に有望な客観的指標であり、本態性ナルコレプシーに関してはその有用性が明らかにされている。しかしながら、視床下部障害による 2 次性の過眠症に関しては、過眠症状とオレキシン値の低下が認められれば診断出来るとの国際診断基準(ICSD2, 2005)の策定はなされたものの、まだ十分にその有用性は検討されていない。視床下部の占拠性病変としては、頭蓋咽頭腫が良く知られてきたが、これまでの我々の研究で、同部位の障害はむしろ自己免疫性神経疾患である多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の方が高頻度であることを明らかにしてきた(Nishino2005, Kanbayashi2009)。これらの脱髄性疾患での過眠症状の病態が明らかになれば、その早期診断と治療法の選択にも役立つと考えられる。脱髄性疾患の消退とオレキシン値の増減、過眠症状が良く相関することも知られてきているが、なぜ視床下部の正中部に特異的に病変が存在する症例が一定の頻度で認められるのかが非常に不可解であった(3 項図 1)。最近になり、この分布がアクアポリン 4(AQP4)の分布のパターン的一致していることと、AQP4 の抗体が以前に見つかっている NMO-IgG であり、本邦に多い視神経や脊髄や視床下部に病変が限局するタイプで高頻度に認められることが明らかになっている(Pittock2006)。既に同部位が障害されて過眠症状とオレキシン低値を認めた症例で AQP4 抗体が陽性である症例も見いだされている(Kanbayashi2009)。脱髄性疾患によるオレキシン神経障害は加療により改善し、オレキシン値も正常値に戻るが、治療前後で夜間睡眠脳波検査や反復入眠潜時検査、オレキシン値の測定、HLA-DR\*1501/DQB1\*0602 の有無の検索を行い、多角的に検討して、過眠症状の発症の機序の解明に役立てられると考えている。

(ナルコレプシーでの脳内鉄代謝とむずむず脚/周期性四肢運動障害の病態の検討)

むずむず脚症候群(restless legs syndrome: 以下 RLS)とは“足がむずむずして落ち着かない状態”と表現される極めて不快な下肢の異常感覚が、夜間安静時に出現するために入眠困難型の睡眠障害を呈する特異な病態である(水野 2006)。周期性四肢運動障害(periodic limb movement disorder: 以下 PLMD)とは下肢の周期的な

不随意運動(periodic leg movement: 以下 PLM)が睡眠中に反復持続することによって生じる内在因性睡眠障害である。RLS 患者の多くが PLM を合併しており、共にドーパミン作動薬が治療上有効であることから、両者は類似の病態機序を有すると考えられている。

また一般人口では PLM の有病率は 5% と言われているが、ナルコレプシーでは 25-50%と非常に高率に認められる。加えて RLS/PLM では脳内の鉄イオン(Fe)の減少が原因のひとつであり、髄液中のフェリチン(FER)が低値でトランスフェリン(TFE)が高値と報告されている。RLS と同様にナルコレプシーでもドーパミンの神経伝達の異常が知られており(Okura2004)、鉄イオン(Fe)は前述の様にドーパミン神経の代謝の補助因子でもある。今回 PLM の合併の多いナルコレプシーでの、鉄代謝の変化を調べるためオレキシン欠損のナルコレプシー患者の CSF でフェリチン(FER)、トランスフェリン(TFE)、鉄イオン(Fe)の測定を検討している。現在までの予備的な研究では、RLS ではフェリチン(FER)と鉄イオン(Fe)が低値であるのに対して、ナルコレプシーではトランスフェリン(TFE)と鉄イオン(Fe)むしろ高値と乖離した結果が得られつつある。

### 2. 研究の目的

(1)オレキシン神経が障害されるために起こる 2 次性の過眠症の病態を検討し、アクアポリン 4 関連の疾患概念を確立することであり、(2)オレキシン神経の脱落による脳内鉄代謝の変化とむずむず脚/周期性四肢運動障害の病態の検討である。

### 3. 研究の方法

(1) 2 次性の過眠症で髄液オレキシン値を測定するとともに過眠症状を含む臨床症状を検討する。該当疾患は 3 年間で多発性硬化症(MS)40 例、NMO 100 例、ADEM 20 例、脳腫瘍 20 例、その他 20 例の計 200 例を目標としている。臨床症状に関しては臨床経過、頭部 CT/MRI 所見、HLA-DNA タイピング、Epworth 睡眠スケール、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査(multiple sleep latency test)、オレキシン値、AQP4 抗体(東北大、新潟大)などを総合的に検討する。

(2) 脳内鉄代謝とむずむず脚)対象は 3 年間で(i) 脱力発作のあるナルコレプシーと(ii) 脱力発作のないナルコレプシーの計 100 名と対照群として特発性過眠症の約 50 名である。ナルコレプシーの診断確定のための入院時に RLS の臨床評価と夜間睡眠脳波検査にて PLMS の重症度を判定する。血液生化学検査に加えて HLA-DNA タイピングの判定をする。血液中と髄液中の FER、TFE、Fe も測定し、鉄代謝の指標とする。脱力発作をとまなうナルコレプシーと伴わないナルコレプシーで、血液中と髄液中の

FER、TFE、Fe を測定すると共に、オレキシン値も測定して、その有無によって上記の2群のナルコレプシーをさらにオレキシン脱落型と非脱落型の2群に分けて、計4群にて詳細に検討する予定である。

#### 4. 研究成果

(1) これまでに40例を検討している。MRIでは、全例に間脳・視床下部周辺の両側性・対称性病変を認めた。いずれも過眠症状を呈していたが、情動脱力発作を呈した症例はいなかった。髄液OXは低値が15名、中間値が25名であった。これら低値と中間値であった症例では、OX値は、免疫抑制療法後にいずれも正常化した。間脳・視床下部と第四脳室周囲にはAQP4が高発現するため、この抗体を介した免疫学的機序による障害が生じ、OX神経も二次的に障害され、過眠症・ナルコレプシー(NA)を来している可能性が考えられた。早期に診断し、不可逆的な障害が生じる前に、ステロイドや免疫抑制療法によって治療介入することが重要であると考えられた。今後はAQP4抗体の他に同様に視神経脊髄炎の原因となり得る抗MOG抗体の検討も必要であると考えられた。

(2) これまでに検討により、むずむず脚症候群(RLS)とは異なり、NAでは髄液中のトランスフェリン(TF)と鉄イオン(Fe)が有意に高値であり、鉄代謝が昂進している可能性も考えられる。この所見はOX神経の脱落による1次的なものか、ドーパミン代謝の昂進の代償等による2次的なものであるのかは不明である。NAでは周期性四肢運動障害が高率にみられるが、治療薬への反応もRLSとは異なるとされ、鉄代謝の病態生理と合わせて、病態は異なると考えられた。現在は詳細な検討を行っている途中であるが、周期性四肢運動の数(PLMS index)とTFの値に相関があることが判明している( $r=0.6$ ,  $p=0.04$ )。次いで、フェリチンとTFの値に正の相関があることが判明している( $r=0.51$ ,  $p=0.04$ )。Feと年齢と性別で標準化した%BMIにも相関が認められた( $r=0.63$ ,  $p=0.02$ )。栄養状態が良いと想定される%BMIが高値の人ほど、Feも高値であるのではないかと当初は考えていた。しかし最近のパーキンソン病の中で睡眠障害のある群と無い群の比較検討をした報告では(Yu, 2013)、我々と同様に睡眠障害のある群では、髄液中のTFとFeが有意に高値であり、睡眠障害に特有である可能性を考えている。

#### 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 23 件)

1. Yuya TAKAHASHI, Takashi KANBAYASHI, Masamitsu

HOSHIKAWA, etc The relationship of orexin(hypocretin) system and astrocyte activation in parkinson's disease with hyper somnolence. Sleep and Biological Rhythms,2015 (in press), doi:10.1111/sbr.12112

2. Suzuki K, Kawasaki A, Miyamoto M, Miyamoto T, Kanbayashi T, etc. Insulinoma Masquerading as Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Case Series and Literature Review. Medicine, 2015 inpress, DOI:

10.1097/MD.0000000000001065

3. Koyama Takashi, Sato Shinichi, Kanbayashi Takashi,etc. Apnea during Cheyne-Stokes-like breathing detected by a piezoelectric sensor for screening of sleep disordered breathing. Sleep and Biological Rhythms 13(1) 57-67,2015

4. Toyoda H, Miyagawa T, Koike A, Kanbayashi T,etc. A polymorphism in CCR1/CCR3 is associated with narcolepsy. Brain Behav Immun. 2015 May 15. pii: S0889-1591(15)00129-4. doi:10.1016/j.bbi.2015.05.003.

5. Kume K, Deguchi K, Ikeda K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, Touge T, Takahashi T, Kanbayashi T, Masaki T. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with repeated hypersomnia due to involvement of the hypothalamus and hypothalamus-amygdala linkage. Mult Scler. 2015 ;21(7):960-2. doi:

10.1177/1352458515569100.

6. Kanbayashi T, Tsutsui K,etc . Anti-NMDA encephalitis in psychiatry;malignant catatonia, atypical psychosis and ECT. Rinsho Shinkeigaku. 2014;54(12):1103-6. doi:

10.5692/clinicalneuro.54.1103.

7. Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014,15(10):1973-8. doi: 10.2147/NDT.S69784.

8. Kikuchi YS, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine administration and the risk of drug-related pure red cell aplasia: a novel casereport. J Clin Psychopharmacol. 2014 ;34(6):763-4. doi:10.1097/JCP.0000000000000227.

9. Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T,etc. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. Hum Mol Genet. 2015 1;24(3):891-8. doi: 10.1093/hmg/ddu480.

10. Sato M, Sagawa Y, Hirai N, Sato S, Okuro M, Kumar S, Kanbayashi T, etc. Noninvasive detection of sleep/wake changes and cataplexy-like behaviors in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice across the disease onset. *Exp Neurol*. 2014 ;261:744-51. doi:10.1016/j.expneurol.2014.08.004.
11. Sakai W, Matsui N, Fujita K, Izumi Y, Nishida Y, Takahashi T, Kanbayashi T, Kaji R. Case of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with central pontine and extrapontine myelinolysis preceded by syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(7):556-60.
12. Saito N, Inoue M, Hasuo K, Kanbayashi T, etc. A 39 years old woman responding to modafinil with bilateral hypothalamic lesion associated with hyperthermia and hypersomnia: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(7):550-5.
13. Kanbayashi T, Kamiya H, Hokkoku K, Hatanaka Y, Sonoo M. Restless legs syndrome heralding an acute exacerbation of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2015 ;36(1):173-4. doi: 10.1007/s10072-014-1872-8.
14. Mukaino A, Kinoshita I, Fukushima N, Otsubo M, Kanbayashi T. Case of herpes simplex encephalitis with hypersomnia and low orexin level in the cerebrospinal fluid. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(3):207-11.
15. Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, Yoshida T, Nishi C, Kawasaki A, Mori K, Kanbayashi T, etc. Association between heart rate variability, blood pressure and autonomic activity in cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep*. 2014 ;1;37(1):187-94. doi: 10.5665/sleep.3334.
16. Tokunaga Jun, Sato Shinichi, Kanbayashi Takashi, etc. SYMPATHETIC AND PARASYMPATHETIC CONTROL OF HEART RATE RESPONSE TO RESTRAINT STRESS DURING THE VULNERABLE PERIOD IN NEWBORN RATS. *Akita Med* 2013,40(2) 89-103
17. Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Shimizu K, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine-induced cardiomyopathy: a first case in Japan. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):586-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.032.
18. Murata A, Kanbayashi T, etc. Risk factors for drug nonadherence in antidepressant-treated patients and implications of pharmacist adherence instructions for adherence improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:863-9. doi: 10.2147/PPA.S36295.
19. Andlauer O, Moore H 4th, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, etc. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2012,1;35(9):1247-55F. doi:10.5665/sleep.2080.
20. Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, Miyamoto M, Komagamine T, Nagashima T, Izawa N, Kanbayashi T, etc. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol*. 2012 ;69(10):1355-9.
21. Tsutsui K, Kanbayashi T, etc. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*. 2012 ;8;12:37. doi: 10.1186/1471-244X-12-37.
22. Sugeno N, Kawaguchi N, Hasegawa T, Kuroda T, Nakashima I, Kanbayashi T, etc. A case with anti-galactocerebroside antibody-positive Mycoplasma pneumoniae meningoencephalitis presenting secondary hypersomnia. *Neurol Sci*. 2012 ;33(6):1473-6. doi: 10.1007/s10072-012-1009-x.
23. Sakuta K, Nakamura M, Komada Y, Yamada S, Kawana F, Kanbayashi T, Inoue Y. Possible mechanism of secondary narcolepsy with a long sleep time following surgery for craniopharyngioma. *Intern Med*. 2012;51(4):413-7.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Takashi Kanbayashi, etc. Anti-NMDA-receptor antibody detected in limbic encephalitis, schizophrenia and narcolepsy with psychotic symptoms. 4th Schizophrenia International Research Society Conference, 5-9 April, 2014, Florence, Italy
2. Takashi Kanbayashi, etc. Symposium Session; Neuro-inflammation and Infection in Psychosis  
Anti-NMDA-receptor Antibodies Detected in Limbic Encephalitis, Schizophrenia and Narcolepsy with Psychotic Symptoms. 9th International Conference on Early Psychosis. 17th – 19th November 2014, Tokyo, Japan
3. Takashi Kanbayashi. Symposium Session; The Characteristics of Asian Narcolepsy Patients.  
Symptomatic narcolepsy among inherited disorders, such as Niemann-Pick type C, Prader-Willi syndrome and Myotonic dystrophy type 1. 6th World Association of Sleep Medicine (WASM) and the Korean

Society of Sleep Medicine (KSSM), Seoul, Korea from March 21-25, 2015.

4. Sato S, Nishijima T, Kanbayashi T, etc. DIFFERENTIATION OF CENTRAL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA BY FAST FOURIER TRANSFORM (FFT) ANALYSIS ON CARDIORESPIRATORY SIGNALS DETECTED BY A PIEZOELECTRIC SENSOR. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting.

5. Kanbayashi T, etc. CSF NEUROENDOCRINE REGULATORY PEPTIDE (NERP)-2 LEVELS ARE POSITIVELY CORRELATED WITH OREXIN (HYPOCRETIN) LEVELS. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

6. Imanishi A, Kanbayashi T, etc. SYMPTOMATIC NARCOLEPSY AMONG INHERITED DISORDERS, SUCH AS NIEMANN-PICK TYPE C AND MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

7. Kanbayashi T, etc. N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTIBODY POSITIVE CASE WITH KLEIN-LEVIN SYNDROME. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

8. Takahashi Y, Imanishi A, Tokunaga J, Sagawa Y, Takanashi M, Aburakawa Y, Hattori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. THE INTERVENTION OF OREXIN SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE AND PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY WITH HYPERSOMNIA. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

9. Suda H, Ito SU, Sagawa Y, Tokunaga J, Imanishi A, Takahashi Y, Takahashi J, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Shimizu T. RESIDUAL EFFECTS OF ESZOPICLONE ON DAYTIME ALERTNESS, PSYCHOMOTOR AND PHYSICAL PERFORMANCE. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

〔図書〕(計 1 件)

1. Kanbayashi T, Imanishi A, Ohmori Y, Sagawa Y, Takahashi Y, Omokawa M, Sato M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S.

Symptomatic narcolepsy or hypersomnia, with and without hypocretin (orexin) deficiency. Narcolepsy, 2nd Edition: A Clinical Guide, 2015 (in press)

〔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：  
出願年月日：  
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

神林 崇 (KANBAYASHI TAKASHI)

秋田大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50323150

( )

研究者番号：

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：