

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461306

研究課題名(和文) 視床下核脳深部刺激療法の高位排尿中枢への作用メカニズムの解明

研究課題名(英文) The elucidation of the mechanisms of subthalamic nucleus deep brain stimulation on higher micturition centre

研究代表者

山本 達也 (Yamamoto, Tatsuya)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：50375755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病進行期患者に施行される視床下核脳深部刺激療法は運動症状を劇的に改善させるが、下部尿路障害を中心とした非運動症状への効果・作用機序は不明である。我々はパーキンソン病モデルラットを用いて視床下核脳深部刺激療法の高位排尿中枢への作用機序を神経活動・神経伝達物質測定により検討した。視床下核脳深部刺激療法により高位排尿中枢である前頭前野の神経活動が変化すること、またカテコラミンを中心とした神経伝達物質も変化すること、更に正常モデルとパーキンソン病モデルで視床下核脳深部刺激療法に対する神経活動・神経伝達物質の挙動が異なる可能性があることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Although it is well known that the subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) dramatically improve motor complication, the effect of STN-DBS on lower urinary tract dysfunction remains to be elucidated. We examined the effect of STN-DBS on higher micturition centre such as prefrontal cortex by recording extracellular potential and neurotransmitter using normal and Parkinson's disease model rat. The extracellular potential of higher micturition centre was changed by STN-DBS. The levels of neurotransmitter such as catecholamine were also changed by STN-DBS. The effect of STN-DBS on extracellular potential and neurotransmitter in higher micturition centre differed significantly between normal and Parkinson's disease model rat. These findings suggested the STN-DBS might regulate the micturition reflex by changing the activity of higher micturition centre differently between normal and Parkinson's disease model rat.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 視床下核脳深部刺激療法 高位排尿中枢

1. 研究開始当初の背景

排尿反射は脊髄 - 脊髄反射 (蓄尿期) および脊髄 脳幹 脊髄反射 (排出期) で生じるが、脳幹より高位に排尿中枢が存在し、臨床的に大脳・大脳基底核病変で排尿障害が生じることが明らかになっている。特にパーキンソン病をはじめとした神経変性疾患で過活動膀胱を中心に高度の排尿障害を呈し、QOL 低下の大きな要因になっている。近年のヒトにおける機能的脳画像を用いた検討で大脳・大脳基底核・脳幹の様々な部位が排尿に関わっていることが明らかになっている (J Comp Neurol 2005) が、各々の高位排尿中枢 (前頭葉、帯状回、大脳基底核、脳幹) の神経活動や神経伝達物質と排尿反射との関係については明らかになっていない。

以前我々は、ヒトの大脳や脳幹の脳血管障害 (Sakakibara R et al, J Neurol Sci 1996)、パーキンソン病 (Sakakibara R et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001, Uchiyama T et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011)、多系統萎縮症 (Yamamoto T et al, Mov Disord 2008, Yamamoto T et al, NeuroUrol Urodynam 2011)、で排尿障害が生じることを示し、パーキンソン病や多系統萎縮症などの神経変性疾患では排尿障害の責任病巣として、脳幹より高位の各中枢が関与していることを臨床的検討で示した。

また我々は、正常ネコを用いて大脳基底核の線条体の一部でドパミン濃度が蓄尿期に有意に上昇していることをマイクロダイアリシス法により示し (Yamamoto T et al, Neuroscience 2005)、排尿反射と神経伝達物質のドパミンとの関係を明らかにした。

更に電気生理学的手法を用いて、パーキンソン病発症に関与している黒質 (Sakakibara R et al, Auton neurosci 2002)、線条体 (Yamamoto T et al, NeuroUrol Urodynam 2009)、

脳深部刺激療法の刺激部位である視床下核 (Sakakibara R et al, Neuroscience 2003) の電気刺激で排尿反射が抑制され、同部位に膀胱内圧と同期して発火するニューロンが存在し、膀胱収縮に対して抑制的に作用するニューロンが多いことを示した。また、正常ヒトの脳機能画像による研究で高位排尿中枢として注目されている前頭葉 (Yamamoto T et al, Neurosci Lett 2010)、傍中脳水道灰白質 (Liu Z et al, Neuroscience 2004) や縫線核 (Ito T et al, Neuroscience 2006) にも排尿関連ニューロンが存在することを示した。これまでの先行研究から脳内の様々な部位の神経活動が排尿に関連しており、電気刺激で排尿反射が調節されること、一部の高位排尿中枢は排尿と関連して神経伝達物質も変化することを明らかにした。

2. 研究の目的

パーキンソン病では薬物治療や視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) が行われ、運動症状

に対して効果があることが知られている。特に STN-DBS は運動症状を劇的に改善させることが知られているが、排尿症状を含めた非運動症状への治療効果についてはよくわかっておらず、作用メカニズムも不明のままである。排尿障害については、これまでのヒトや動物での検討から大脳の様々な部位に高位排尿中枢が存在することが知られていることから、STN-DBS は視床を介して高位排尿中枢を含む大脳の様々な部位に影響を与えて治療効果を発揮している可能性が高い。STN-DBS の高位排尿中枢への作用メカニズムの解明には、神経活動や神経伝達物質がどのように変化し、それがどのように排尿障害や運動障害と関係しているのかを解明することが必要である。しかし、ヒトのパーキンソン病患者で高位排尿中枢の神経活動や神経伝達物質が STN-DBS により覚醒下でどのように変化するかを確認することは困難である。そこで我々は、パーキンソン病モデルラットに対し、麻酔下で STN-DBS を行った場合の高位排尿中枢の神経活動・神経伝達物質と排尿障害との関係について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 正常雌ラット 10 頭を用いて、ウレタン麻酔下に挿管・呼吸器を装着、CO2 モニター・動静脈カテーテル・膀胱カテーテル・外括約筋筋電図電極を装着する。次にシリンジポンプを用いて膀胱内に一定量の生理食塩水を持続的に注入し、等量性排尿反射を誘発する。ラットを定位脳固定装置 (Narishige) に固定し単一神経活動電位測定用電極 (タングステン電極) を高位排尿中枢の前頭前野に刺入する。前頭前野に存在する排尿関連ニューロンの神経活動を細胞外記録用 AC アンプ (DAGAN 2400A) を用いて記録する。さらに、STN-DBS を施行し、刺激前・後で前頭前野の神経活動がどのように変化するかをスペクトラム解析により検討し排尿反射との関係を調べる。

また前頭前野に透析用プローブを刺入し、マイクロダイアリシス法を用いて細胞外液を採取する。細胞外液採取は STN-DBS の刺激前・刺激中・刺激後の各々で施行する。その後高速液体クロマトグラフィー法 (エイコム HTEC-500) を用いて蓄尿期と排出期の各々で神経伝達物質 (ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、アセチルコリン、グルタミン酸) を測定し、排尿に関連して変化する神経伝達物質を同定し、さらに STN-DBS との関連を調べる。

(2) 正常雌ラットの内側前脳束に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を注入しパーキンソン病モデルラットを作製する。作成 1 カ月後にアポモルフィン腹腔内投与を行い回転運動が認められたものをパーキンソン病モデルラットとする。このパーキンソン病モデルラット 10 頭を用いて、ウレタン麻酔下に

挿管・呼吸器を装着、CO2 モニター・動静脈カテーテル・膀胱カテーテル・外括約筋電図電極を装着する。次にシリンジポンプを用いて膀胱内に一定量の生理食塩水を持続的に注入し、等量性排尿反射を誘発する。ラットを定位脳固定装置(Narishige)に固定し単一神経活動電位測定用電極(タングステン電極)を前頭前野に刺入する。前頭前野に存在する排尿関連ニューロンの神経活動を細胞外記録用 AC アンプ(DAGAN 2400A)を用いて記録する。STN-DBS を施行し、刺激前・後で前頭前野の神経活動がどのように変化するかをスペクトラム解析により検討し排尿反射との関係を調べる。

また前頭前野に透析用プローブを刺入し、マイクロダイアリシス法を用いて細胞外液を採取する。細胞外液採取は STN-DBS の刺激前・刺激中・刺激後の各々で施行する。その後高速液体クロマトグラフィー法(エイコム HTEC-500)を用いて蓄尿期と排出期の各々で神経伝達物質(ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、アセチルコリン、グルタミン酸)を測定し、排尿に関連して変化する神経伝達物質を同定し、さらに STN-DBS との関連を調べる。

4. 研究成果

STN-DBS の下部尿路機能障害への影響を確かめるため、STN-DBS による前頭前野の神経活動、神経伝達物質への影響を検討した。実験は正常ラット、パーキンソン病モデルラットの各々で行った。パーキンソン病モデルラットは内側前脳束にカテコラミン神経毒である 6-OHDA(6-hydroxydopamine)を注入して作成した。神経活動は局所電場電位を測定し、高速フーリエ変換した後にスペクトル解析を行った。正常ラット、パーキンソン病モデルラットともに STN-DBS により前頭前野のパワーはどの周波数帯でも減少傾向を示した。また正常ラットと比較しパーキンソン病モデルラットでは前頭前野のパワーがどの周波数帯でも有意に増大していた。神経伝達物質は正常ラットでは STN-DBS 10 分後に前頭前野のカテコラミンが増大した後に徐々に減少する傾向を示したのに対して、パーキンソン病モデルラットでは STN-DBS を行ってもカテコラミンはほぼ不変であった。

以上の電気生理学的検討、神経伝達物質測定の結果から STN-DBS による高位排尿中枢の前頭前野への効果は異なる可能性があることがわかった。STN-DBS が視床の活動を正常化させることで下部尿路からの求心性活動を正常化させるという報告があるが、このことが前頭前野の機能に影響し神経活動、神経伝達物質の挙動が正常とパーキンソン病モデルで異なった一因と考えられる。

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 13 件)

1. **Yamamoto T**, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. PLoS One. 2017 Jan 6;12(1):e0169405. doi: 10.1371/journal.pone.0169405. (IF 3.234) 査読有り
2. Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Hashimoto M, Ishikawa M, Kazui H, **Yamamoto T**, Uchiyama T, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y, Tateno H, Nagao T, Terada H, Inaoka T; Members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement). Bladder recovery relates with increased mid-cingulate perfusion after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a single-photon emission tomography study. Int Urol Nephrol. 2016 Feb;48(2):169-74. doi: 10.1007/s11255-015-1162-2. 査読有り
3. **Yamamoto T**, Mori M, Uzawa A, Uchiyama T, Sakakibara R, Yanagisawa M, Ohno S, Nomura F, Kuwabara S. The urinary symptoms and neurological disabilities are differentially correlated between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Clinical & Experimental Neuroimmunology 2016 7: 52-58

- 10.1111/cen3.12279 査読有り
4. **Yamamoto T**, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S. Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016;3:275-281 doi: 10.1002/mdc3.12289 査読有り
 5. **Yamamoto T**, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, Kuwabara S. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Modulate Catecholamine Levels with Significant Relations to Clinical Outcome after Surgery in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9):e0138462. doi: 10.1371/journal.pone.0138462. (IF 3.234) 査読有り
 6. Takahashi O, Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y, Yano H, Sugiyama M, **Yamamoto T**, Yamanishi T, Uchiyama T, Shibata C, Tomaru T. Overactive bladder may precede motor disorder in Parkinson's disease: a urodynamic study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):1030-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.009. No abstract available. (IF 3.794) 査読有り
 7. Furukawa S, **Yamamoto T**, Sugiyama A, Ohira K, Aotsuka Y, Koide K, Kojima K, Kuwabara S. Metronidazole-induced encephalopathy with contrast enhancing lesions on MRI. *J Neurol Sci*. 2015 May 15;352(1-2):129-31. doi: 10.1016/j.jns.2015.03.039. (IF 2.126) 査読有り
 8. **Yamamoto T**, Uchiyama T, Sakakibara R, Taniguchi J, Kuwabara S. The subthalamic activity and striatal monoamine are modulated by subthalamic stimulation. *Neuroscience*. 2014 Feb 14;259:43-52. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.034. (IF3.122) 査読有り
 9. **山本達也** 脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱 多発性硬化症 臨床泌尿器科 2017;2:148-154 査読なし
 10. **山本達也**、朝比奈正人、桑原聡 神経疾患における下部尿路機能障害 神経治療学 2016;33(5):S180 査読なし
 11. **山本達也** 多系統萎縮症の排尿障害 神経内科 2015;82(4):403-409 査読なし
 12. **山本達也**、朝比奈正人、山中義崇、内山智之、榊原隆次、桑原 聡. 多系統萎縮症(MSA)の排尿障害 自律神経 2014;51(4):261-265 査読なし
 13. **山本達也**、朝比奈正人、山中義崇、内山智之、榊原隆次、桑原 聡. 自律神経不全の治療最前線：今、目の前の

患者さんにできること 消化器症状
自律神経 2014;51(4):214-218 査読
なし

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y and Kuwabara S. Subthalamic nucleus deep brain stimulation modulate catecholamine levels with significant relations to clinical outcome after surgery in patients with Parkinson's disease. The MDS 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Berlin, Germany June 19-23, 2016
2. 山本達也 EC-08 (生涯教育) 自律神経機能検査をやってみよう: この症候に出会ったらどうする? 排尿障害・性機能障害に出会ったら 第 57 回日本神経学会学術大会 兵庫県神戸市 神戸コンベンションセンター 2016 年 5 月 18 日-21 日
3. 山本達也 メディカルスタッフレクチャー 20「排尿障害」第 34 回日本神経治療学会総会 鳥取県米子市文化ホール 2016 年 11 月 3 日-11 月 5 日
4. 山本達也 尿流動態機能検査(筋電図解析含む)による下部尿路機能の解析 第 69 回日本自律神経学会総会 熊本県熊本市 くまもと県民交流館パレア 2016 年 11 月 10 日-11 日
5. 山本達也 神経因性膀胱における UDS の意義 第 23 回日本排尿機能学会 東京都千代田区 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 6 日-8 日
6. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Fuse M, Yanagisawa M, Koga Y, Kuwabara S. The utility of sphincter electromyography and post-void residuals for parkinsonian syndrome 第 57 回日本神経学会学術大会兵庫県神戸市 神戸コンベンションセンター 2016 年 5 月 18 日-21 日
7. 古閑靖子, 山本達也, 布施美樹, 内山智之, 樋口佳則, 平野成樹 パーキンソン病 DBS 治療の下部尿路症状への効果 第 23 回日本排尿機能学会 東京都千代田区 東京国際フォーラム 2016 年 12 月 6 日-8 日
8. Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Sugiyama A, Yanagisawa M, Sakakibara R, Kuwabara S. The time of the onset of urinary symptoms in multiple system atrophy 12th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases Nice, France, March 18-22, 2015
9. Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Fuse M, Koga Y, Yanagisawa M, Sakakibara R, Kuwabara S. Urinary dysfunction in progressive supranuclear palsy in comparison to Parkinson's disease and multiple system atrophy 19th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders San Diego, USA, June 14-18, 2015
10. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Fuse M, Yanagisawa M, Koga Y, Kuwabara S. Receiver operating characteristic analysis of sphincter electromyography and post-void residuals for multiple system atrophy The international Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) Stresa, Italy, September 26-29, 2015
11. 山本達也 核上型・橋上型神経因性膀胱(大脳・脳幹疾患による神経因性膀胱) 日本排尿機能学会 北海道札幌市京王プラザホテル札幌 2015 年 9 月 9 日-11 日
12. Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Sugiyama A, Yanagisawa M, Sakakibara R, Kuwabara S. The time of the onset of urinary symptoms in multiple system atrophy. The Movement Disorder Society's 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Stockholm Sweden, June 8-12, 2014
13. 〔図書〕(計 8 件)
 1. 山本達也, 朝比奈正人、榊原隆次、桑原 聡 C 膀胱・性機能系 2. 膀胱性機能検査機器 自律神経機能検査 第 5 版 文光堂 2015:300-304 総ページ数 478 ページ
 2. 山本達也, 朝比奈正人、榊原隆次、桑

原 聡 C 膀胱・性機能系 5. 外肛門括約筋筋電図 自律神経機能検査 第 5 版 文光堂 2015:315-318 総ページ数 478 ページ

3. **山本達也** 多系統萎縮症 神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;121-128 総ページ数 297 ページ

4. **山本達也** 脳血管障害 神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;129-136 総ページ数 297 ページ

5. **山本達也** Wernicke 脳症 神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;155-157 総ページ数 297 ページ

6. **山本達也** 糖尿病性ニューロパチー 神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;257-261 総ページ数 297 ページ

7. **山本達也** 末梢神経障害 神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;269-273 総ページ数 297 ページ

8. **山本達也** 筋疾患、筋接合部疾患

神経因性膀胱ベットのサイドマニュアル(榊原隆次) 中外医学社・東京 2014;269-273 総ページ数 297 ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

山本 達也 (YAMAMOTO TATSUYA)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：50375755

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()