

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：21591500

研究課題名（和文） 2次性の過眠症の病態検討とナルコレプシーでの脳内鉄代謝とむずむず脚の病態の検討

研究課題名（英文） Evaluation of etiology for symptomatic narcolepsy and CNS iron metabolism in narcolepsy with RLS

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

研究成果の概要（和文）：(1) 傍正中視床下部の脱髄性病変により2次性にオレキシン神経が障害された過眠症の報告は多くなされているが、なぜ視床下部の正中部が特異的に障害されるのかが非常に不可解であった。2004年にMSのサブタイプであるNMO（OSMS）に特異的に検出される自己抗体（NMO-IgG）が発見された。その後NMO-IgGの標的抗原は脳内の水分子チャネルであるアクアポリン4（aquaporin-4, AQP4）であることが見出された。Pittock（2006）らはNMO-IgG陽性患者の脳病変についても検討しており、間脳・視床下部と第四脳室周囲の病変の分布が、AQP4の高発現部位に一致すると報告している。当初は視床下部脱髄の7症例の血清を検討したところ、3例でAQP4抗体が検出された（Kanbayashi 2009）。視床下部の病変はAQP4抗体の免疫反応により引き起こされたものと考えている。その後も継続的に症例の集積を進めて、10例以上のAQP4抗体陽性例を集積しており、傍正中視床下部脱髄による、2次性の過眠症の一つの疾患概念を確立しつつあると考えている。

(2) ナルコレプシーでの脳内鉄代謝とむずむず脚（RLS）/周期性四肢運動障害（PLM）の病態の検討： PLMの有病率は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の減少が原因のひとつであり、髄液中のフェリチンが低値でトランスフェリンが高値と報告されている。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、トランスフェリン、鉄イオンの測定を行った。RLSの患者の場合とは異なり、フェリチンは健常群と差が無いが、トランスフェリンと鉄イオンはむしろ有意に高値であった。特に約3割の患者では大幅に逸脱した数値であった。脱力発作の有無やHLAタイピングは鉄代謝には関連が認められなかった。オレキシン神経系が脱落することによって、脳内の鉄代謝の調節機構が機能不全に陥るのではないかと考えている。

研究成果の概要（英文）：(1) Narcolepsy occurs during the course of various neurological conditions. A recent meta-analysis indicated that 10 out of 116 symptomatic cases of narcolepsy are associated with multiple sclerosis, a disease of autoimmune demyelination. Symptomatic narcoleptic cases consist of heterogeneous disease conditions, but the orexin systems are often impaired in these narcolepsy/EDS cases. Since, serum anti-aquaporin 4 (AQP4=NMO) antibody titer were positive, seven Japanese patients were diagnosed as neuromyelitis optica (NMO) related disorder. Bilateral and symmetrical hypothalamic lesions associated with marked or moderate orexin deficiency were found in all 7 cases. Four of these patients met the ICSD 2 narcolepsy criteria. Since AQP4 is highly expressed in the hypothalamic periventricular regions, an immune attack on AQP4 may be partially responsible for the bilateral and hypothalamic lesions and orexin deficiency in narcolepsy/EDS associated with autoimmune demyelinating diseases. Gaining the basic knowledge of symptomatic narcolepsy in immune mediated conditions will not be useful only for selecting the most appropriate treatment and predicting the prognosis of the disease but also for understanding the etiological mechanism of narcolepsy.

(2) Periodic leg movements during sleep (PLMS) are often associated with restless legs syndrome (RLS). Reduced ferritin and elevated transferrin levels (with normal or low iron levels) in CSF (as indicators of low brain iron) are reported in PLMS/RLS subjects. A much higher incidence (25-50% vs. ~5% in general population) of PLMS is reported in narcoleptic patients. Since altered dopaminergic neurotransmissions are suggested in both diseases and since iron is a co-factor for dopamine synthesis (tyrosine hydroxylase), we evaluated CSF ferritin, transferrin and iron in patients with orexin deficient narcolepsy in the study. Patients with orexin deficient narcolepsy had higher CSF transferrin and iron levels compared to control subjects. There was no difference in CSF ferritin levels between the two groups. As seen in RLS subjects, an increase in transferrin was observed in narcoleptic subjects. However, normal ferritin and increased iron levels in these subjects may possibly suggest a higher utilization of iron or a dysregulation of iron metabolites in narcolepsy. It is not known if these findings are direct or indirect (such as a compensatory increase in dopaminergic synthesis) to orexin deficiency, and whether or not this contributes to the high incidence of PLMS in narcolepsy.

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	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：ナルコレプシー、オレキシン、2次性過眠症、脳内鉄代謝、むずむず脚症候群

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景(1:2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, 神林2006)。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。同部位の脱髄性疾患についてはオレキシン神経系の発見とその障害による2次性の過眠症例の多くの報告により、最近では世界的にも注目されている。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。ごく最近になり、この分布がアクアポリン4(AQP4)の分布のパターンの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(Nozaki2008)。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。

(2: 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) 研究の学術的背景
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%とされているが、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 (tyrosine hydroxylase) 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に CSF 中での測定を検討している。

2. 研究の目的

(2 次性の過眠症) 視床下部に障害部位のある脱髄性疾患での過眠症状の病態が明らかにする目的のために MS、NMO や ADEM によって視床下部が障害された 2 次性の過眠症の症例を集めて、臨床症状の検討、髄液オレキシン値の測定、HLA-DR*1501/DQB1*0602 の検索、AQP4 抗体の検索を行う。当初の数例の検討では、視床下部病変のある MS であっても、AQP4 抗体が陰性の場合もあり (Kanbayashi2008)、また抗体が陽性の NMO であっても視床下部病変の無い症例も存在する。特に視床下部の脱髄性疾患と AQP4 抗体の検討を詳細に行う。

(脳内鉄代謝とむずむず脚)

脱力発作をとも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。FER、TFE、Fe の値に影響を与えるのは、ナルコレプシー自体や脱力発作の有無であるのか？オレキシンの有無によるのかを検討する。

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) 20 例、NMO10 例、ADEM 20 例、脳腫瘍 20 例、その他 10 例の計 80 例を目標とした。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 (ナルコレプシーの合併との鑑別診断のため)、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 2 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 50 名と対照群の約 30 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 PLM 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。髄液中の FER、TFE、Fe も測定し、鉄代謝の指標とする。脱力発作をともなうナルコレプシーと伴わないナルコレプシーで、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 群にて詳細に検討した。

4. 研究成果

(2 次性の過眠症) 初期には視床下部脱髄の 7 症例の髄液・血清を検討したところ、3 例で AQP4 抗体が検出された (Kanbayashi2009)。視床下部の脱髄性病変は AQP4 抗体の免疫反応により引き起こされたものが多いと考えている。その後も継続的に症例の集積を進めて、10 例以上の AQP4 抗体陽性例を集積しており、傍正中視床下部脱髄による、2 次性過眠症の一つの疾患概念を確立できたと考えている。また MS や脳腫瘍の占拠性病変によってもオレキシン低値が起こり、過眠症状を来すことを明らかにできた。

(脳内鉄代謝とむずむず脚) ナルコレプシー患者の髄液で FER、TFE、Fe の測定を行った。オレキシンが脱落しているナルコレプシー患者では、RLS の場合とは異なり、FER (2.9 vs 2.8 mcg/L) は健常群と差が無いが、TFE (21.8 vs 17.1 mg/L, $p=0.03$)、Fe (25.0 vs 16.5 mcg/L; $p=0.04$) はむしろ有意に高値であった。特に約 3 割の患者では大幅に逸脱した数値であった。脱力発作の有無や HLA タイピングは鉄代謝には関連が認められなかった。オレキシン神経系が脱落することによって、脳内の鉄代謝の調節機構が機能不全に陥るのではないかと考えている。

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 19 件)

- ① Deguchi K, Kono S, Deguchi S, Morimoto N, Ikeda M, Kurata T, Ikeda Y, Matsuura T, Kanbayashi T, Takahashi T, Abe K.、A patient with anti-aquaporin 4 antibody presenting hypersomnolence as the initial symptom and symmetrical hypothalamic lesions.、J Neurol Sci.、査読有、312 巻 1-2 号、18-20、2012
- ② 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、2093-2100、2011
- ③ Sekiguchi T, Ishibashi S, Kubodera T, Fukabori J, Uezato A, Kanbayashi T, Takahashi T, Yokota T, Mizusawa H.、Anhidrosis associated with hypothalamic lesions related to anti-aquaporin 4 autoantibody.、J Neurol.、査読有、258 巻 12 号、2293-2295、2011
- ④ Kanbayashi T, Sagawa Y, Takemura F, Ito SU, Tsutsui K, Hishikawa Y, Nishino S.、The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia.、Curr Neurol Neurosci Rep.、査読有、20 巻 1 号、45-49、2011
- ⑤ WAKAI M, KANBAYASHI T.、Narcolepsy due to Parkinson's disease with a decrease in cerebrospinal-fluid orexin: a case report.、Sleep and Biological Rhythms.、査読有、9 巻 2 号、127-129、2011
- ⑥ Sugeno N, Kawaguchi N, Hasegawa T, Kuroda T, Nakashima I, Kanbayashi T, Kusunoki S, Aoki M.、A case with anti-galactocerebroside antibody-positive Mycoplasma pneumoniae meningoencephalitis presenting secondary hypersomnia.、Neurol Sci, Mar 15. Epub ahead of print.、査読有、2012
- ⑦ 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.、査読有、51 巻 4 号、413-7、2012
- ⑧ 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、12(1):37. [Epub ahead of print], 2012
- ⑨ Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y.、Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels.、J Sleep Res.、査読有、20 巻、45-49、2011
 - ⑩ Ritchie C, Okuro M, Kanbayashi T, Nishino S.、Hypocretin ligand deficiency in narcolepsy: recent basic and clinical insights.、Curr Neurol Neurosci Rep.、査読有、10 巻 3 号、180-189、2011
 - ⑪ 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
 - ⑫ 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
 - ⑬ 筒井幸, 大内東香, 手島和暁, 徳永純, 石黒英明, 西成民夫, 武村史, 森朱音, 神林崇, 清水徹男.、精神病様症状を呈した抗NMDA受容体脳炎の1例.、精神医学.、査読有、52 巻 11 号、1107-1109、2010
 - ⑭ 嶋崎晴雄, 安藤綾子, 中村優子, 神林崇, 田中恵子, 中野今治.、経過中に posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と甲状腺癌を合併した視神経脊髄炎の47歳女性例.、日本内科学会雑誌.、査読有、99 巻 8 号、233-235、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 3 号、181-7、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 卷 2 号、1563-1566、2009

⑱ Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Itoyama Y, et al.、Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody.、J Neurol、査読有、256 卷 2 号、287-288、2009

⑲ Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, Sagawa Y, Nishizawa M, et al.、A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions.、Sleep Med.、査読有、10 卷 2 号、53-55、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., Secondary Narcolepsy、Asia Sleep Research Society Meeting、2009.10.24、大阪

[図書] (計 1 件)

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

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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：