

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462201

研究課題名(和文)パーキンソン病 - 脳深部刺激モデルラットでのPETによるドパミン放出の研究

研究課題名(英文)A study of dopamine release in Parkinson's disease-deep brain stimulation model rat by using PET scan

研究代表者

杉山 憲嗣 (Sugiyama, Kenji)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00235904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は人口の1%に発生する大変に多い疾患であるが、ドパミン作動性ニューロンの不可逆的な変性・脱落が、起こる病態で、我々は以前よりラットパーキンソン病モデルでのドパミン受容体の変化と脳深部刺激によるドパミン放出に注目してきた。本年、主にラットパーキンソン病モデルでのモデル作成後にどのようなドパミン2(D2)受容体の変化が起こるか、を検証したが、6-OHDAを内側前縦束(MFB)に使用したドパミン作動性ニューロン完全障害モデルでは、2,3週間ではD2受容体のup-regulationは出現せず、4週目から統計的有意差を持って、up-regulationが出現してくる事が判明した。

研究成果の概要(英文)：Parkinson disease is characterized with irreversible dopamine neuron degeneration and has high incidence rate, which is more than 1% of whole population. We are continuously studying the dopamine receptor change of dopamine release with deep brain stimulation using Parkinson's model rats. This year, we observed the dopamine 2 (D2) receptor change in striatum after 6-OHDA injection into the medial forebrain bundle (MFB) in Parkinson's model rats. We noticed D2 receptor up-regulation in striatum start from not 2 weeks or 3 weeks but 4 weeks after 6-OHDA injection into MFB.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激術 ドパミン

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は最近の欧米の統計では人口の1%に発生する大変に多い疾患で、高齢化に伴いその有病率は増加するため、今後本邦での増加が懸念されている疾患である。中脳黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンが変性・脱落し、その変化は不可逆的で、現時点で根本的治療はなく、主な治療法はL-dopaをはじめとする抗パーキンソン薬であるが、変性が進むと薬剤でのコントロールが次第に困難となり、約5%が難治化すると考えられている。これらの薬剤難治性パーキンソン病に対し、大変に有効な治療法として脳深部刺激術(DBS)が存在する。

我々は1998年以来、パーキンソン病に対する、視床下核(STN)、淡蒼球内節(GPi)の刺激術の120例を超す臨床経験を有し、良好な成績を上げてきた。STNとGPiはともにパーキンソン病では過興奮していることが知られ、近年どちらに対する脳深部刺激が重度パーキンソン病の治療としてより良いか、議論が続いているが、運動症状に関する改善効果はほぼ同等と見なされている。我々は、以前よりパーキンソン病モデルラットを用いたDBSの機序解明の研究を行っており、DBSによるパーキンソン病モデルラットでの運動評価法の検討、確立を行った(Fang, Sugiyama 2005, 2006)。また広く使用されている6-hydroxydopamine (6-OHDA)

を基底核に用いたモデルと、内側前縦束(MFB)に用いたモデルでは、ドパミン作動性ニューロンの障害の程度だけでなく、基底核でのドパミンD2受容体に正反対な変化が生じており、アップレギュレーションを示すMFBモデルが、よりパーキンソン病に近い動物モデルである事をPET研究で示してきた(Son, Sugiyama 2011, 2013)。

近年には視床下核に対する脳深部刺激がL-dopaによる治療を模倣したような効果となること、またドパミン作動性ニューロンの大半の神経線維が視床下核の背側を通過することに着目し、視床下核脳深部刺激時の脳内ドパミンに及ぼす変化を臨床研究、動物実験で検討している。臨床研究では、STN-DBSと運動の負荷によって線条体にドパミンは放出されていないが、**側座核、尾状核などの非運動系ドパミン投射路でドパミンの放出**が確認され、運動に努力を要するほど放出量が高くなることが示された(Nozaki, Sugiyama 2013)。この結果は、STN-DBSに伴ったドパミン放出の仮説を裏付けているように見えるものの、運動系の投射路でのドパミン放出ではなく、**真にSTN-DBSの運動改善効果に關与しているのか、または副次的効果のみしているのか**が明らかでない。運動改善効果が認められたラットパーキンソン病モデルでも(同様にSTN-DBSによって非運動系のドパミン投射路でドパミンの放出が確認されるか検証が必用である。また、ドパミン作動性ニューロンの神経線維は視床下核背側を走行しているが、それはGPi-DBSとは関連しない。事実ジスキネジアに対して、STN-DBSはL-dopa同様に増悪させることが有るのに対し、GPi-DBSは直接の改善効果があるなど、GPiのDBSはSTNと異なり、L-dopa治療と同一でない事が知られているが、これらの点がドパミン放出の有無によって説明されるかどうか検証を要する点である。

2. 研究の目的

本研究は、1)我々がまだ行っていない、6-OHDAの基底核(4 lesion)モデルとMFBモデルでの1ヶ月までの脳内ドパミン変化とドパミンD2受容体変化のダイナミクスをさらに詳細に検討し、6-OHDA投与後の経時的観点からパーキンソン病モデルラット内でのドパミンD2受容体変化がどの段階にあるかを正確に把握する。2)その上で、STN-DBSモデ

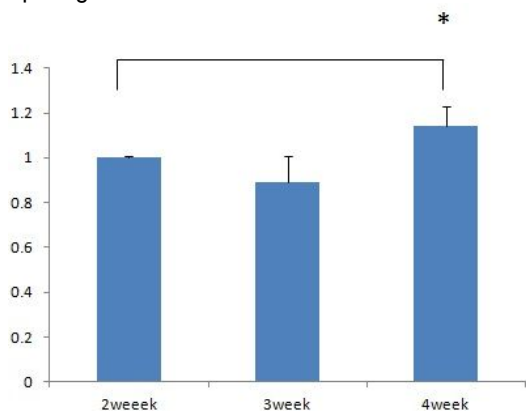
ルラットと GPi-DBS モデルラットを作成し各々のドパミン放出の有無と部位の異同を検討する。

3. 研究の方法

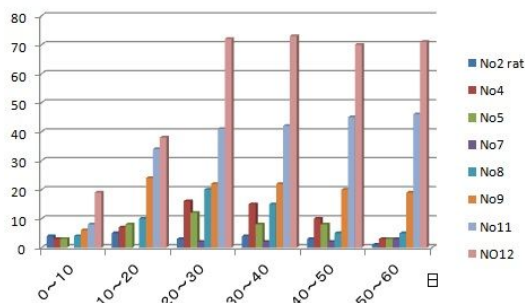
6-OHDA を内側前縦束 (MFB) に使用したドパミン作動性ニューロン完全障害モデルでの、投与後、1, 2, 3, 4 週間後の [¹¹C]raclopride をトレーサーとした、PET 計測を行ったが、同一動物で PET 計測を繰り返す目的で、当初、ミダゾラム、ベトルファール、ドミトールの 3 剤を混合した腹腔内麻酔を使用していた。この麻酔薬だと、確かに動物は死亡しにくいのだが、同麻酔薬の利尿作用が強い事が問題として指摘された。そこで、一昨年度から、各週で脳を取り出し、ラクロプライドの結合能を基底核と大脳皮質で、直接測定する方法に切り替えた。

4. 研究成果

目的 1) について、ラクロプライドの結合能は、2 週、3 週では up-regulation は全く認められず 4 週目ではっきりした up-regulation が出現してくる事がわかった。



これらの結果は、ラットパーキンソン病モデルが形成されたかどうかを判定する D-methamphetamine によるラットの回転運動測定を行うが、その回転運動が出現して来る時期と一致し、逆にこの回転運動が、脳内のドパミン D2 受容体の up-regulation を如実に反映している事が分かった次第である。



目的の 2) については、測定法をラットの脳を取り出しての直接測定となったため、実験の 2) に使用するラットを実験 1) にしようしたためと、STN-DBS モデルラットから作成を行ったが、作成途中でラットが死亡し、十分なモデルの作成が出来なかった事で、まだ中途段階である。

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 4 件)

- 1) Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Koizumi S, Saitoh O, Namba H: The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55;416-421, 2015
- 2) Nozaki T, Sugiyama K, Sameshima T, Kawaji H, Namba H: Supratentorial subdural hematoma following microvascular decompression: a report of four cases. *SpringerPlus* 5, 353-537, 2016
- 3) Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, Nozaki T, Hong Z, Yang Y, Hua F, Ding G, Chao D, Fenoy AJ, Villarreal SJ, Onoe H, Suzuki K, Mori N, Namba H, Xia Y: Animal behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 65; 63-94, 2016
- 4) Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, Nozaki T, Kobayashi S, Hong Z, Suzuki K, Mori N, Yang Y, Hua F, Ding G, Wen G, Namba H, Xia Y: Human behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 68; 741-72, 2016

(学会発表)(計 9 件)

- 1) Kenji Sugiyama, Takao Nozaki, Tetsuya Asakawa, Hiroki Namba: The prevention of Post-operative Hallucination and Delusion after STN-DBS surgery by Avoidance of SNr Injury. 18th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, June 8-12, 2014, Stockholm
- 2) 杉山憲嗣, 難波宏樹, 野崎孝雄, 浅川哲也: 強迫性障害に対する脳深部刺激療法: 本邦における課題. 第 28 回日本ニューロモデュレーション学会 2014.5.31 東京
- 3) 杉山憲嗣, 野崎孝雄, 浅川哲也, 鈴木智, 大石知也, 難波宏樹: STN-DBS 10 年後の DBS 効果とドパミン反応性の解離. 第 54 回日本定位・機能神経外科学会 2015.1.16-17, 東京
- 4) Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Kawaji H, Suzuki T, Ohishi T, Namba H: Dissociation between effect of STN-DBS and dopaminergic responsiveness 10 years after STN-DBS surgery. AASSFN 2016, March 3-5, 2016, Cairns, Australia
- 5) 杉山憲嗣, 野崎孝雄, 浅川哲也, 難波宏樹: OCD の DBS 治療 - 現状と我が国の取り組み - 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会 2015.10.14-16,

札幌

- 6) Sugiyama K: Clinical researches about STN-DBS and Dopamine systems. Annual meeting of Korean Stereotactic and Functional Neurosurgery 2017, Seoul (Republic of Korea), 2017.03.25
- 7) 杉山憲嗣: 振戦に対する視床手術. 第40回日本てんかん外科学会・第56回日本定位・機能神経外科学会 合同教育セミナー, 大阪, 2017.01.27-28
- 8) Kenji Sugiyama, Takao Nozaki, Tetsuya Asakawa, Hiroshi Kawaji, Tomo Suzuki, Tomoya Ohishi, Hiroki Namba. Dissociation between effect of STN-DBS and dopaminergic responsiveness 10 years after STN-DBS surgery, 17th Quadrennial Meeting of world society for stereotactic and functional neurosurgery, June 26-29 2017, Berlin(Germany)
- 9) 杉山憲嗣 指定発言 「ニューロモデュレーションの適応と展望」 第37回日本脳神経外科コンgres, 横浜, 2017年5月11-14日

〔図書〕(計2件)

- 1) Kenji Sugiyama “Complications of deep Brain Stimulation.” Toru Itakura Ed. “Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders.: Theoretical Background and Clinical Application. “ Springer International Publishing, Switzerland, pp.195-206, 2015
- 2) 杉山憲嗣: 精神疾患・てんかんに対する脳刺激療法
〔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

杉山 憲嗣 (SUGIYAMA Kenji)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00235904

(2) 研究分担者

浅川 哲也 (ASAKAWA Tetsuya)
浜松医科大学・医学部・特任助教
研究者番号: 00469917

野崎 孝雄 (NOZAKI Takao)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10598494

間賀田 泰寛 (MAGATA Yasuhiro)
浜松医科大学・光先端医療研究センター・教授
研究者番号: 20209399

難波 宏樹 (NAMBA Hiroki)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60198405