

令和元年5月14日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09725

研究課題名(和文) パーキンソン病における運動野皮質可塑性異常の意義と治療計画

研究課題名(英文) Abnormality of neural plasticity in Parkinson disease

研究代表者

榎本 博之 (Enomoto, Hiroyuki)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60528107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病の治療環境は大きな進歩を遂げているが、残念ながら根本的治療には至っていない。結果、抗パーキンソン病薬による治療期間が長期間に及ぶ。長期治療においてジスキネジアと呼ばれる不随意運動は患者の生活の質を下げている。本研究ではジスキネジアと抗パーキンソン病薬の関係について、パーキンソン病で障害される可塑性と呼ばれる脳の柔軟性に着目し評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病では可塑性と呼ばれる脳の柔軟性に異常が見られることが知られている。そこで、抗パーキンソン病薬が可塑性とよばれる脳の柔軟性に与える影響を検討した。結果、抗パーキンソン病薬の種類により可塑性に与える影響が異なることが判明した。また、パーキンソン病におけるジスキネジアがこの可塑性の調節が困難なことによることが示唆された。結果、ジスキネジアのおきにくい治療計画の立案に必要な情報が得られた。

研究成果の概要(英文)：Although the treatment environment for Parkinson's disease has made great progress, unfortunately it has not reached the fundamental treatment. As a result, the antiparkinsonian drug treatment period is prolonged. Involuntary movements called dyskinesias in long-term treatment reduce the patient's quality of life. In this study, we evaluated the relationship between dyskinesia and antiparkinsonian drugs, focusing on the flexibility of the brain called plasticity that is impaired in Parkinson's disease.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経可塑性 パーキンソン病 ドーパミン 経頭蓋磁気刺激

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の治療環境は大きな進歩を遂げてきたが、残念ながら根本的治癒には未だ結びついてはいない。結果、抗パーキンソン病薬による症状コントロールが長期間に及ぶこととなる。しかし、治療期間の長期化に伴い問題点が多くなり、患者の QOL を下げている。特にレボドパ製剤の長期投与に伴い出現するジスキネジアはパーキンソン病患者の生活の質に直結する課題となっており、この出現を予測したパーキンソン病治療計画の立案方法が期待される。近年、種々の神経変性疾患の病態解明において神経可塑性の面からの再考が行われている。パーキンソン病においては、モデル動物の実験においては長期増強(LTP)や長期抑制(LTD)の反応性低下とドーパミンによるその改善が示され、さらにはジスキネジア出現動物では脱増強の欠除が報告されている。

一方、ヒトにおける可塑性は、主として反復経頭蓋磁気刺激法を用いた非侵襲的なヒトの運動皮質可塑性の検討が行われており、いくつかの知見が得られているが、これまでの手法では LTP、LTD の双方向性の変化を安定的にもたらすのは困難であり、かつ、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子多型に依存するとされる人種差があり、東洋人では誘発されにくいとされていた。

一方、我々が報告した単相性 4 連続磁気刺激法 (Quadripulse stimulation: QPS) は、LTP、LTD の双方向性に安定的な運動野皮質興奮性に変化をもたらす方法として優れており、脱増強効果を安定的に示せる手法としては唯一である。また、BDNF の遺伝子多型による反応差がない事も確認し、報告した (Neurosci Lett. 2011 Jan 10;487(3):264-7)。

そこで、QPS を用いた分析を行い、抗パーキンソン病薬の中心であるレボドパでは LTP、LTD が増幅されるが、ドーパミン受容体刺激薬ではこれが起きないことを示した (J Neural Transm. 2015 Sep;122(9):1253-61)。これがドーパミン受容体刺激薬ではジスキネジア出現率が低くなる原因であると考えている。

また、中枢神経系の可塑性は特に動物でのデータが蓄積され、シナプス可塑性のみではなく、より、エネルギー効率の高い軸索可塑性もまた重要な要素であることがわかっている。

以上の先行研究を受けて、実際のパーキンソン病患者における可塑性の評価、抗パーキンソン病薬による可塑性の影響を検討するとともに、その作用点を詳細(シナプス可塑性、軸索可塑性)に分析することで、個々の患者に最適な治療薬投与計画立案につなげる。また、病期ごと、使用治療薬ごとの可塑性の状態を評価し、副作用出現予測、またその機序の解明に繋げる。

2. 研究の目的

パーキンソン病の病態及び各種薬剤の治療効果を運動野皮質可塑性 (シナプス可塑性 + 軸索可塑性) の点から解析し、個々人に最適な治療計画立案に結びつけることを目的とする。

3. 研究の方法

書面で同意を得て詳細な対象選別を行った後に、QPS による運動野皮質興奮性の促進、抑制双方の変化を指標として、パーキンソン病患者を対象に同様の検討を行い、その作用について明らかにする。



書面で同意を得て詳細な対象選別を行った後に、QPS による運動野皮質興奮性の促進、抑制双方の変化を指標として、健常者を対照に、抗パーキンソン病薬による効果をデータ解析、考察を行った

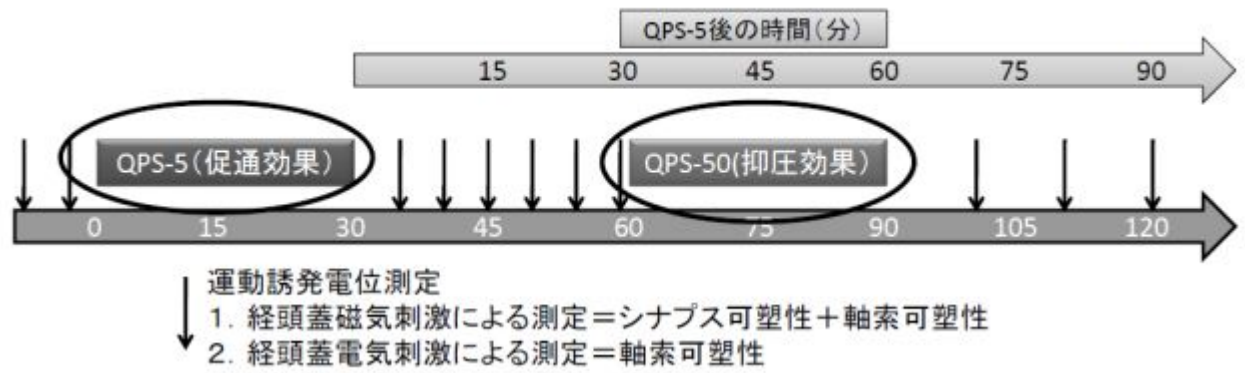
運動野皮質興奮性の指標としては第一背側骨間筋から得られる運動誘発電位を経時的に計測することで、その振幅のベースラインとの比率によって評価した。

QPS は Magstim 社の combine module に 4 台の単相性刺激装置 (Magstim 200 square, Magstim 社) を接続したものをを用いて行った。

(図1 QPS:単相性4連続磁気刺激装置)

QPS とは反復経頭蓋磁気刺激法の一つであり、短い時間間隔での 4 発の磁気刺激のバーストを 5 秒毎に 30 分間反復するもので、一次運動野刺激においてバースト内の 4 つの刺激間隔が 5 msec では LTP 様効果を、50 msec では LTD 様効果をもたらすことが示されている

そこで QPS によって、パーキンソン病患者の症状に応じて、図 2 のプロトコルを用いて詳細な可塑性の検討を行った。

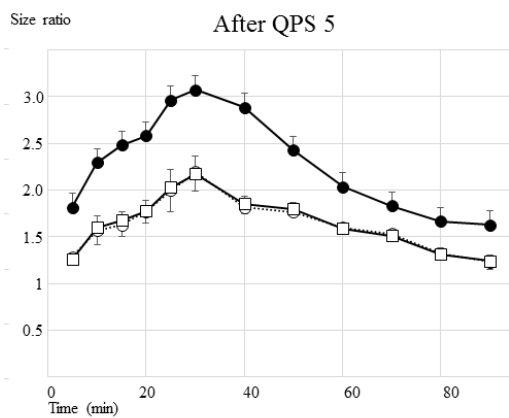


(図2 プロトコール)

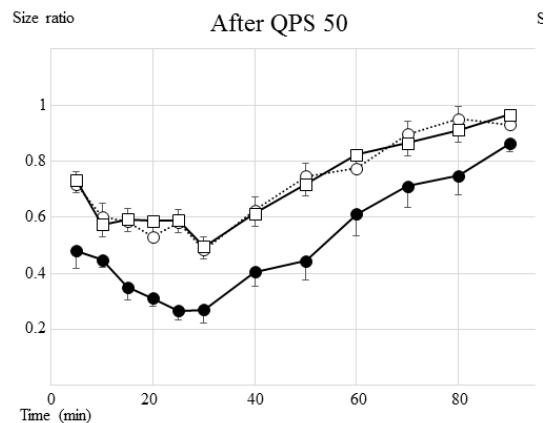
4. 研究の成果

運動野皮質(M1)へのQPSでは高頻度刺激(QPS5)と低頻度刺激(QPS50)は各々、長期促通(LTP)様変化、長期抑圧(LTD)様変化を誘導することが報告されており、我々の検討でも安定的に双方向性の変化を健常者においてもたらすことが確認された。

レボドパ投与下ではQPS誘発性の長期増強(LTP)及び長期抑圧(LTD)はいずれも増幅を示す一方で、ドーパミン受容体刺激薬であるプラミペキソール投与下ではLTP,LTDいずれの変化もプラセボと比較して変化がなかった。(図3, 4, 5)



(図3 LTP様変化の時間経過)



(図4 LTD様変化の時間経過)



(図5 QPS30分後の変化に各薬剤が及ぼす影響)

また、パーキンソン病患者ではジスキネジアのあるケースでは可塑性の反転機構の障害が認められた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7件)

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shiota Y, Ohminami S, Okabe S, Hirose M, Nakamura K, Furubayashi T, Groiss SJ, Kobayashi S, Mochizuki H,

Enomoto H, Ugawa Y. : Somatosensory-evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. Clin Neurophysiol. 127(2): 1560-1567, 2016

Kadowaki S, Enomoto H, Murakami T, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Ugawa Y. : Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. Clin Neurophysiol. 127(2): 1568-1573, 2017

Oshima H, Shiga T, Niwa SI, Enomoto H, Ugawa Y, Yabe H. Alteration of Duration Mismatch Negativity Induced by Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Parietal Lobe. : Clin EEG Neurosci. 48(1): 11-19, 2017

Nakatani-Enomoto S, Okutsu M, Suzuki S, Suganuma R, Groiss SJ, Kadowaki S, Enomoto H, Fujimori K, Ugawa Y. : Effects of 1950 MHz W-CDMA-like signal on human spermatozoa. Bioelectromagnetics. 37(6): 373-381, 2016

Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. : Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. Brain Stimul. 9(6): 859-866, 2016

Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. : The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. Exp Brain Res. 235(7): 2103-2108, 2017

Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S. An Essential Role of the Intraparietal Sulcus in Response Inhibition Predicted by Parcellation-Based Network. J Neurosci. 2019 Mar 27;39(13):2509-2521

〔学会発表〕(計 5件)

榎本 博之, パーキンソン病における大脳皮質の可塑性 - 電気生理学的検討
シンポジウム「パーキンソン病における大脳皮質の可塑性」, 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016

榎本 博之, 可塑性とパーキンソン病
教育講演, 第46回日本臨床神経生理学会, 2016

榎本 博之, 生理学的知見から考えるパーキンソン病治療薬の選択
シンポジウム「パーキンソン病の治療」第35回日本神経治療学会学術大会, 2017

榎本 博之, パーキンソン病の磁気刺激治療の可能性
シンポジウム「ニューロモジュレーションの最前線」, 第19回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2017

榎本 博之, 宇川 義一, 経頭蓋磁気刺激 パーキンソン病
シンポジウム「新しい中枢神経刺激治療法 現状と未来」, 第59回日本神経学会学術大会, 2018

〔図書〕(計 0件)

〔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:
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:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：宇川 義一

ローマ字氏名：UGAWA Yoshikazu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。