

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10784

研究課題名(和文)セロトニン神経に着目したパーキンソン病での視床下核刺激の歩行・精神機能への効果

研究課題名(英文) Effects of subthalamic nucleus stimulation on gait and mental function in Parkinson's disease focusing on serotonergic systems.

研究代表者

野崎 孝雄 (Nozaki, Takao)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10598494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：重症パーキンソン病患者に対し、10名を目標に両側視床下核脳深部刺激術を施行、術前及び術後6ヶ月にドパミン神経系障害の評価として[11C]CFT-PET、セロトニン神経系障害の評価として[11C]DASB-PET撮影を進めている。CFT-PETの結果より、ドパミントランスポーター密度は、術前と比較し、症状優位側と対側の被殻前腹側部、尾状核腹側部においては有意な上昇を認め、その上昇率はオフ時の運動症状の改善率と有意に相関していた。STN-DBSのneuromodulation効果の一端を示している可能性がある。今後、セロトニントランスポーターの解析、更なる症例の集積と検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物コントロール不良のPD患者に対し、DBSは有効かつ安全な治療法として定着している。DBSの作用機序については大脳基底核を中心としたループ回路の理論が取り入れられ、さらに我々の研究から側坐核、尾状核におけるドパミン増加への関与が明らかとなった。しかし、長期効果の観点ではDBSの作用機序には未だ不明な点が多い。ドパミントランスポーター、セロトニントランスポーターのPET定量測定と症候学的パラメータの比較研究は、ドパミン神経系、セロトニン神経系に対するSTN-DBSの効果発現の有無、術後の歩行機能改善と増悪、意欲などの精神作用の変化におけるセロトニン神経系の関係を調べる有力な手段となる。

研究成果の概要(英文)：Our result showed that deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN) in patients with Parkinson's disease (PD) increases dopamine transporter density in the ventral striatum, which is different from natural course of PD. The ventral striatum (anterior-ventral putamen and ventral caudate) ipsilateral to the clinically more affected side was significantly correlated to the the degree of motor improvement(%improvement of Unified Parkinson's disease Rating Scale Part III) after STN-DBS. This dorsal-to-ventral shift of dopamine transporter density may indicate the compensative and neuroprotective effect of STN-DBS on the presynaptic dopaminergic systems of PD.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 視床下核脳深部刺激術 ドパミントランスポーター セロトニントランスポーター PET

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症パーキンソン病(PD)に対して行われる視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)は、PDの4徴(安静時振戦、無動・寡動、筋固縮、姿勢反射障害)を著明に改善するが、その詳細な機序は明らかでない¹⁾。また、歩行機能についてはSTN-DBS術後に一旦改善するものの、5年程度で再び増悪する症例が少なからず認められる。PDの主な症状はドパミン神経系の障害に起因すると考えられているが、歩行の制御についてはノルアドレナリン神経系やセロトニン神経系の関与が推定されている²⁾。

2. 研究の目的

Positron Emission Tomography (PET)を用いてPD患者のドパミン神経系、セロトニン神経系を同時に評価し、STN-DBS術後の歩行障害改善、その後の増悪とドパミン神経系、セロトニン神経系の関係を調べ、STN-DBSの作用機序をドパミン神経系及びセロトニン神経系の観点から解明する。

3. 研究の方法

重症パーキンソン病患者(Hoehn and Yahr stage III~IV、年齢75歳以下、認知障害なし、うつ病の既往なし)に対し、10名に両側視床下核脳深部刺激術(STN-DBS)を施行、術前及び術後6ヶ月にドパミン神経系障害の評価として¹¹C]CFT-PET、セロトニン神経系障害の評価として¹¹C]DASB-PET撮影を進める。関心領域は中脳、側坐核、尾状核頭、被殻(腹側、背側)、視床、前頭皮質、眼窩前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、島皮質、帯状皮質として結合能を測定する。ドパミントランスポーター、セロトニントランスポーターの密度を定量的に測定し、ドパミン神経系、セロトニン神経系に対するSTN-DBSの影響の有無を検討する。画像解析ソフトとしてPMODソフトウェアとSPM法を用い、定量画像の作成、トレーサー結合能の定量的な解析および統計的画像解析を行う。

4. 研究成果

STN-DBSを施行した患者の¹¹C]CFT-PET結合能の結果を解析し、ドパミントランスポーター(DAT)の密度は、術前と比較し症状優位側と対側の被殻後背側部においては有意な低下を認めたが、症状優位側と対側の被殻前腹側部、尾状核腹側部においては有意な上昇を認めた。一般にPDにおける線条体DAT密度は病期の進行とともに低下する³⁾⁴⁾。STN-DBS術前術後にDATシンチグラフィ検査を行った過去の報告においてもDATの上昇は確認されていない⁵⁾。シンチグラフィと比較し解像度の高いPETを用いてSTN-DBS術前後にDATを測定した報告はなく、今回が初めてである。加えて、これらの部位におけるDAT密度の上昇率はオフ時の運動症状(Unified Parkinson's disease Rating Scale Part III)の改善率と有意に相関していた。今回確認された被殻前腹側部、尾状核腹側部におけるDAT密度の上昇はパーキンソン病の自然経過とは異なる所見であり、STN-DBSの作用機序、neuromodulation効果の一端を示している可能性がある。今後、セロトニントランスポーターの解析も進め、更なる症例の集積と検討が必要である。

<引用文献>

- 1) Nozaki T, Sugiyama K, Yagi S, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33(3):415-421.
- 2) Joutsa J, Johansson J, Seppanen M, Noponen T, Kaasinen V. Dorsal-to-Ventral Shift in Midbrain Dopaminergic Projections and Increased Thalamic/Raphe Serotonergic Function in Early Parkinson Disease. *J Nucl Med* 2015;56(7):1036-1041.
- 3) Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, et al. Alterations in binding site density of dopamine transporter

in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999;45(5):601-610.

- 4) Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, et al. Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET. *J Nucl Med* 2010;51(8):1250-1257.
- 5) Lokkegaard A, Werdelin LM, Regeur L, et al. Dopamine transporter imaging and the effects of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(4):508-516.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 野崎孝雄 杉山憲嗣 浅川哲也 難波宏樹 横倉正倫 寺田達弘 尾内康臣
2. 発表標題 視床下核脳深部刺激術後のParkinson病患者における線条体腹側部のドパミントランスポーター増加：運動症状との関連について
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Parkinson病に対するSTN-DBSの効果は線条体腹側部の節前機能と関連する
2. 発表標題 野崎孝雄 杉山憲嗣 浅川哲也 門脇 慎 難波宏樹 横倉正倫 寺田達弘 尾内康臣
3. 学会等名 第33回日本ニューロモデュレーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takao Nozaki, Kenji Sugiyama, Tetsuya Asakawa, Hiroki Namba, Masamichi Yokokura, Tetuhiro Terada, Yasuomi Ouchi
2. 発表標題 Deep brain stimulation of subthalamic nucleus increases dopamine transporter binding in the ventral striatum in patients with Parkinson's disease.
3. 学会等名 17th Quadrennial Meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野崎孝雄 杉山憲嗣 浅川哲也 難波宏樹 横倉正倫 寺田達弘 尾内康臣
2. 発表標題 視床下核脳深部刺激術後のParkinson病患者における被殻腹側部のドパミントランスポーター増加
3. 学会等名 第56回日本定位機能神経外科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	杉山 憲嗣 (Sugiyama Kenji) (00235904)	浜松医科大学・医学部・准教授 (13802)	
研究 分担者	尾内 康臣 (Ouchi Yasumi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究 協力者	難波 宏樹 (Nanba Hiroki)		
研究 協力者	浅川 哲也 (Asakawa Tetsuya)		