

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2020

課題番号：16KK0182

研究課題名（和文）線条体ストリオソームを標的としたL-ドーパ誘発性ジスキネジアの新たな治療法の開発（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Development of a new therapeutic strategy for L-DOPA-induced dyskinesia by targeting striosome functions(Fostering Joint International Research)

研究代表者

森垣 龍馬 (MORIGAKI, Ryoma)

徳島大学・医歯薬学研究部（医学域）・特任准教授

研究者番号：70710565

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

渡航期間： 15ヶ月

研究成果の概要（和文）：不随意運動症と脳線条体ストリオソーム分画の異常の関係を検討し、ストリオソーム分画の機能を修正することで不随意運動症を治療できるかを検討した。片側パーキンソン病ジスキネジアモデル、ハンチントン舞蹈病モデルマウスにて脳線条体ストリオソーム分画に様々異常があることを明らかにした。ストリオソーム分画に優位に投射するとされる片側のinfralimbic cortex抑制はジスキネジアモデルラットで治療効果を認めなかった。ストリオソーム分画へ繋がる他の脳皮質領域の同定や修正効果についての研究、ジストニアマウスの改変モデルの開発を継続して行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳線条体のストリオソーム分画を含むコンパートメント構造は神経科学の様々な分野で注目を集めているが不随意運動症との関連を私は研究してきた。本研究においても国指定難病であるパーキンソン病やハンチントン舞蹈病においてストリオソーム分画に異常があることが示された。ストリオソーム分画が不随意運動症に関連することが証明され、新たな知見を加えられたことに学術的意義があると考えられた。継続研究中ではあるが、ストリオソームをターゲットとした治療、特に脳深部刺激療法が運動異常症やADLを改善し、よりよい社会生活への可能性を示唆できることに社会的意義を見出せると思われた。

研究成果の概要（英文）：The relationship between the movement disorders and the striosome compartment of the striatum has been investigated. Several abnormalities in the striosome compartment were found in the levodopa-induced dyskinesia in the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) hemiparkinsonian mice model and Q175 Huntington's disease mice model. Ibotenic acid injections to the unilateral infralimbic cortex did not alleviate l-dopa-induced dyskinesia in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. I continued to identify the cortices that innervate to the striosome compartment and develop a new dystonia mice model.

研究分野：脳神経外科

キーワード：不随意運動症 ハンチントン舞蹈病 線条体 ストリオソーム パーキンソン病 ジスキネジア 脳深部刺激療法 動物モデル

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、研究者個人に帰属します。

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核回路には、異なる機能を持つ大脳皮質領域に始まる様々な並列機能ループが存在し、不随意運動発症には運動ループの異常が関連する (Trends Neurosci, 2010)。線条体の背外側領域は sensorimotor striatum と呼ばれる運動ループの一部で、運動異常症において特に異常が示唆されている部分である。一方で、脳線条体はストリオソーム、マトリックスと呼ばれる2つの機能的に異なる機能分画より形成されている。パーキンソン病の l-dopa 誘発性ジスキネジアマウス (LIDs) モデルにおいては、線条体背外側領域のストリオソームの分子生物学的異常が指摘されてきた (特に Fos family の immediate early genes のストリオソーム優位の活性化) (Nature Neurosci, 2000)。

ストリオソームは正常脳では強化学習において最大報酬が得られる行動を選択し、増幅し、“癖”や“習慣”つまり、任意の入力に対して常同行動を形成する機構である。運動においては、ストリオソームの異常は最適な運動の選択を困難にし、病的に異常な状態 (オーバードライブした状態) においては常同運動症を伴った運動異常 (質的要素) を引き起こすと考えられる (Front Hum Neurosci, 2011)。一方で、運動の大きさそれ自体 (量的要素) は、マトリックス構造からの核外投射に依存していると考えられる。つまり、LIDs において、ストリオソーム機能異常のみを修正することが可能であるなら、常同運動を特徴とする異常運動を抑制し、L-dopa 投与による運動量増加の利益はそのまま享受することが可能であると考えうる。他の運動異常症においても同様であると考えられる。

ストリオソームは線条体において迷宮構造をとっており、これを直接刺激などすることは困難である。ストリオソームは前頭前野の前辺縁皮質 (Prefrontal Cortical region/Prelimbic Cortex: PFC-PL) の小さな領域から優位に入力を受けていることが報告された (Proc Natl Aca Sci USA, 2012)。研究開始当初は、この部位を臨床で行われている脳深部刺激療法のような手技で電気刺激することで異常運動を抑制することが可能でないかとの観点で研究を開始した。線条体ストリオソーム構造に関して、マサチューセッツ工科大学の Ann M. Graybiel 教授は第一人者であり、この教室での研究を希望した。

2. 研究の目的

線条体ストリオソーム構造が不随意運動症と関連するかどうかを解明すること、またストリオソームをターゲットとした刺激を行うことで LIDs をはじめとした異常運動を抑制できるかを証明することを実験の目的とした。また米国での新たな知見を地方大学へもたらし、持続した関係性を築くことを目指した。

3. 研究の方法

(1) 不随意運動症モデルマウスにおけるストリオソーム分画の異常に関する研究

6-hydroxydopamine (6-OHDA) を用いて片側パーキンソン病モデルマウスを作成し、ドパミン

D1/D2 受容体刺激を行い、ストリオソーム分画に優位に発現する分子の検討を行った。またジスキネジアモデルに関しても同様に検討を行った。さらに Q175 ハンチントン舞踏病モデルマウスについてもストリオソーム分画の異常につき免疫組織学的手法にて検討を行った。

(2) Striosome 機能抑制のための研究

6-hydroxydopamine (6-OHDA)を用いた片側パーキンソン病モデルラットを作成し、連日 L-ドーパ(6 mg/kg)を投与することで L-ドーパ誘発性ジスキネジアモデルを作成し、片側 infralimbic cortex にイボテン酸を注入し、ジスキネジア抑制効果を検討した。

脳線条体ストリオソーム構造へ優位に投射する皮質領域を特定するために、アデノ随伴ウィルスベクター (AAV-DJ-CMV-hfGFP)を用いた神経トレーシング研究を用い、候補となる皮質に同ウィルスベクターを投与しその投射先を検討した。

(3)ジストニアモデルマウスの作成と刺激実験

深部小脳核群に微量注入ポンプを用いてウアバインを注入するモデルは非常に重症であり、数日で致死的なため疾患モデルとして中長期評価などに問題があった。作成方法を検討し、新たなモデルを作成した。

4. 研究成果

(1) 実験結果

不随意運動症モデルマウスにおけるストリオソーム分画の異常

正常マウスにおいて強いドパミンD1,D2受容体同時刺激で、異常な常同運動の発現に伴い、ストリオソーム分画にてNF Bのリン酸化分子の発現が誘導されることを発見し、この誘導を薬理的に抑制すると常同運動が抑制されること、片側パーキンソン病ジスキネジアモデルではこのリン酸化分子がドパミン投与により全線条体に誘導され、薬理的に抑制するとジスキネジアを抑制できること(図1)を、2021年web開催された北米神経科学学会Sfn2021にて報告した。論文発表準備中である。また、ジスキネジアモデルに伴うストリオソーム分画におけるGolf 蛋白の変化につき東京で行われた、国際学会Brain and Brain PET 2019にて報告した。

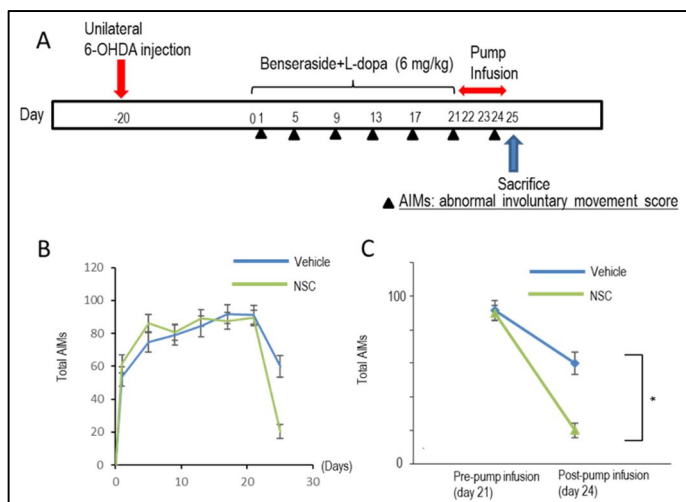


図1: NF Bリン酸化抑制実験における片側パーキンソン病ジスキネジアの改善効果

(A) モデルの作成方法、(B) Total abnormal involuntary movement score (AIMs)の推移、(C)脳線条体 infusion pumpによるNF Bリン酸化抑制のジスキネジア抑制効果

また、Q175ハンチントン病モデルマウスにおいて、脳線条体ストリオソーム分画に様々な異常が起こっていることを発見した。Mu-opioid受容体はハンチントン病モデルマウスの加齢とともに特にストリオソーム分画での発現を増していることを、2019年シカゴで開催された北米神経科学学会SfN2019などで報告し（図2）、Frontiers in Neuroanatomy誌に報告した。その他、多くの分子の変化を発見し、現在投稿準備中である。

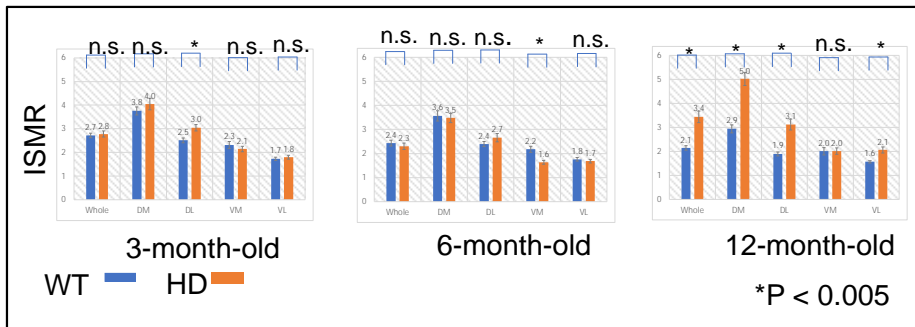


図2: 加齢に伴うmu-opioid受容体の発現の変化。ISMR: increased striosome to matrix ratio, WT: wild type, HD: Q175 Huntington disease model mice.

Striosome機能抑制のための研究

Striosomeに優位に投射されると報告されているinfralimbic cortexの機能的変化によるジスキネジア抑制効果を研究した。6-OHDAを用いた片側パーキンソン病モデルラットにジスキネジアを発症させ、病側のinfralimbic cortexにイボテン酸を注入し、ジスキネジア抑制効果を見たが抑制は得られなかった。次に同部位の電気刺激を行ったが、やはり片側刺激ではジスキネジア改善効果は全く得られなかった。Infralimbic cortexは線条体背内側のストリオソームを主にターゲットとするため、線条体背外側の運動に関与するストリオソームへの効果に乏しい可能性が考えられた。

上記結果を受け、背外側線条体に投射する脳皮質を前向性のアデノウィルスベクター(AAV-DJ-CMV-hfGFP)を用いて同定する研究を行い継続中である。

改変ジストニアモデルマウスの作成

深部小脳核にウアバインを持続投与するモデルは非常に重症であり、数日で死亡してしまうため、中長期評価するモデルとして適当ではないのではないかという懸念があった。我々はウアバインを直接深部小脳核に少量打ち込むモデルを開発した。研究を継続中である。

その他、様々な不随意運動に関する関連所見を雑誌、学会にて報告した。

(2) 社会的成果

新たな技術を用いた研究環境の構築

帰国後、徳島大学にてオプトジェネティクスを含むアデノウィルスベクターを用いた先端研究を行えるように体制を整え、これを開始した。若手の研究員に技術を引き継ぎ、これを継続し

ている。

新たな研究ネットワーク、体制の構築

帰国後、米国で培ったネットワークをもとに、徳島大学医学部初の共同研究講座の開設に尽力した。徳島大学内の脳クラスターコアセミナーでは実務を担当し、また大学内外の研究者とジストニアに関するシンポジウムを一般公開セミナーとして開催するなど、学内脳科学研究者のネットワーク構築に尽力した。留学中のラボでのネットワークを維持し、マサチューセッツ工科大学、ピッツバーグ大学との共同研究を継続している。帰国後、マサチューセッツ工科大学研究員を徳島大学へ招聘し、研究交流を行った。新たな若手研究者の交流も検討中である。

実験結果の社会的意義

脳線条体ストリオソーム構造が不随意運動症と関連していることを示唆し、新たな不随意運動モデル動物を開発している。これらは今後のこの領域の研究者にとって有意義であると考えられた。また脳深部刺激療法の外科的な新たなターゲット探索に役立つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 R. Morigaki, S. Okita, H. Mure, Y. Takagi and S. Goto	4. 巻 39
2. 論文標題 Olfactory Type G-protein Alfa Subunit Related Changes in the Striatum Underlie the Genesis of L-DOPA-induced Dyskinesia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 421-422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X19851020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kinoshita Makoto, Nakataki Masahito, Morigaki Ryoma, Sumitani Satsuki, Goto Satoshi, Kaji Ryuji, Ohmori Tetsuro	4. 巻 16
2. 論文標題 Turning on the Left Side Electrode Changed Depressive State to Manic State in a Parkinson's Disease Patient Who Received Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Psychopharmacology and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 494-496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9758/cpn.2018.16.4.494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawarai Toshitaka, Miyamoto Ryosuke, Nakagawa Eiji, Koichihara Reiko, Sakamoto Takashi, Mure Hideo, Morigaki Ryoma, Koizumi Hidetaka, Oki Ryosuke, Montecchiani Celeste, Caltagirone Carlo, Orlicchio Antonio, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Phenotype variability and allelic heterogeneity in KMT2B -Associated disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 55-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2018.03.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mure Hideo, Toyoda Naoto, Morigaki Ryoma, Fujita Koji, Takagi Yasushi	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical Outcome and Intraoperative Neurophysiology of the Lance-Adams Syndrome Treated with Bilateral Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stereotactic and Functional Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 399-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke, Mure Hideo, Fujita Koji, Matsuda Taku, Yamamoto Yoko, Nakataki Masahito, Okahisa Tetsuya, Matsumoto Yuki, Miyake Kazuhisa, Yamamoto Nobuaki, Kaji Ryuji, Takagi Yasushi, Goto Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Can Pallidal Deep Brain Stimulation Rescue Borderline Dystonia? Possible Coexistence of Functional (Psychogenic) and Organic Components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 636-636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci10090636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morigaki Ryoma, Lee Jannifer H., Yoshida Tomoko, Wuthrich Christian, Hu Dan, Crittenden Jill R., Friedman Alexander, Kubota Yasuo, Graybiel Ann M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Spatiotemporal Up-Regulation of Mu Opioid Receptor 1 in Striatum of Mouse Model of Huntington's Disease Differentially Affecting Caudal and Striosomal Regions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2020.608060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Koyama Hiroshi, Mure Hideo, Morigaki Ryoma, Miyamoto Ryosuke, Miyake Kazuhisa, Matsuda Taku, Fujita Koji, Izumi Yuishin, Kaji Ryuji, Goto Satoshi, Takagi Yasushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 477 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11060477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ryoma Morigaki, Lee H Janifer, Yoshida Tomoko, Wuthrich Christian and Graybiel M Ann
2. 発表標題 Mu opioid receptors are strongly upregulated in the q175 mouse model of huntingtons disease
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (Chicago) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoma Morigaki, Shinya Ohkita, Hideo Mure, Yasushi Takagi and Satoshi Goto
2. 発表標題 Olfactory type G-protein alfa subunit related changes in the striatum underlie the genesis of L-dopa-induced dyskinesia
3. 学会等名 Brain and Brain PET 2019 (Tokyo) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森垣 龍馬, 牟礼 英生, 松田 拓, 宮本 亮介, 山本 陽子, 豊田 直人, 高木 康志, 後藤 恵
2. 発表標題 GPi-DBSを施行したDYT-GNAL(DYT25)の一例
3. 学会等名 第59回日本定位・機能神経外科学会 (浜松)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牟礼 英生, 藤田 浩司, 森垣 龍馬, 宮本 亮介, 松田 拓, 後藤 恵, 高木 康志
2. 発表標題 FDG PETを用いたジストニア患者の脳代謝ネットワークパターンの描出
3. 学会等名 第59回日本定位・機能神経外科学会 (浜松)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田 拓, 森垣 龍馬, 牟礼 英生, 中瀧 理仁, 山本 陽子, 豊田 直人, 後藤 恵, 高木 康志
2. 発表標題 ジストニアと強迫性障害の関係についての検討
3. 学会等名 第59回日本定位・機能神経外科学会（浜松）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森垣 龍馬, 牟礼 英生, 宮本 亮介, 松田 拓, 山本 陽子, 高木 康志, 後藤 恵
2. 発表標題 機能的ジストニアは器質性ジストニアスペクトラム障害か？
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術集会（大阪）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牟礼 英生, 藤田 浩司, 森垣 龍馬, 宮本 亮介, 後藤 恵, 高木 康志
2. 発表標題 FDG PETを用いたジストニア患者の脳代謝ネットワークパターンの描出
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術集会（大阪）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoma Morigki, Masahito Ogawa, Shinya Okita, Taku Matsuda, Yasushi Takagi, Satoshi Goto
2. 発表標題 Phospho-serine 276 of nuclear factor kappa b is involved in the genesis of l-dopa-induced dyskinesia.
3. 学会等名 SfN global connectome 2021 (On-line meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本亮介、黒田一駿、牟礼英生、森垣龍馬、中瀧理仁、大崎裕亮、和泉唯信、後藤恵、梶龍兒
2. 発表標題 18p-症候群に伴う全身性ジストニアに対し、GPi-DBSが効果的であった一例
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（岡山）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牟礼英生、森垣龍馬、小山広士、大北真哉、松田拓、佐光亘、宮本亮介、藤田浩司、和泉唯信、梶龍兒、後藤恵、高木康志
2. 発表標題 遅発性ジストニアに対する淡蒼球内節刺激術12例の検討：適応・長期成績・刺激条件について
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会（岡山）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森垣龍馬、吉田智子、Christian Wuthrich、Jill R. Crittenden、久保田康夫、Ann M. Graybiel
2. 発表標題 Q175ハンチントン病モデルマウス線条体においてmu-オピオイド受容体の発現は進行性に強く増加する
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会（岡山）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森垣龍馬、牟礼英生、松田拓、三宅一央、宮本亮介、藤田浩司、中瀧理仁、梶龍兒、高木康志、後藤恵
2. 発表標題 機能ー器質ボーダーラインジストニアに対する脳深部刺激療法
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牟礼英生、森垣龍馬、小山広土、三宅一央、松田拓、宮本亮介、藤田浩司、和泉唯信、後藤恵、高木康志
2. 発表標題 遅発性ジストニアに対する淡蒼球内節刺激術12例の検討ー適応・長期成績・刺激条件についてー
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅一央、松田拓、森垣龍馬、牟礼英生、高木康志、宮本亮介
2. 発表標題 ジストニックストームを生じたGNAO1遺伝子変異に対し淡蒼球脳深部刺激療法を行った1例
3. 学会等名 第60回日本定位・機能神経外科学会（新潟）
4. 発表年 2021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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	グレイビール アン (GRAYBIEL Ann)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・教授	

6. 研究組織 (つづき)

	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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	吉田 智子 (YOSHIDA Tomoko)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	クリッテンデン ジル (CRITTENDEN Jill)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	久保田 康夫 (KUBOTA Yasuo)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	フ ダン (HU Dan)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	

6. 研究組織（つづき）

	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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	グースライヒ クリスチャン (WUTHRICH Christian)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	フリードマン アレクサンダー (FRIEDMAN Alexander)	マサチューセッツ工科大学・Department of Brain and Cognitive Sciences・研究員	

	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
その他の研究協力者	シュヴァルト ヘレン (SCHWERDT Helen)	ピッツバーグ大学	
その他の研究協力者	リー ジャニファー (LEE Janiffer)	メイヨー大学	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関

米国	マサチューセッツ工科大学マク ガヴァン脳研究所	ピッツバーグ大学		