

平成 21 年 6 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591337

研究課題名（和文） ヒスタミン値の過眠症での感受性、特異性の確認と、反復性過眠症の原因検索

研究課題名（英文） CSF Histamine levels in patients with hypersomnia, and hypothalamic peptides in recurrent hypersomnia

研究代表者

清水 徹男（SHIMIZU TETSUO）

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：90170977

研究成果の概要：

髄液ヒスタミン値が過眠症状に依存性に低値であることが明らかになった。コントロールに比べて、HLA-DR2 陽性で脱力発作のあるオレキシシンが低値のナルコレプシーだけではなく、オレキシシン値は正常である特発性過眠症、DR2 陰性や脱力発作のないナルコレプシーでもヒスタミン値は有意に低値であった。しかしながら、リタリン等の中樞神経刺激薬を内服している症例では、対照群との有意差は認められなかった。ナルコレプシーではリタリンの内服の有無にて、オレキシシン値に変化はないが、ヒスタミン値に関しては、高値になる傾向がみられた。ヒスタミン値は、睡眠時無呼吸症では対照群と同等な値であった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：過眠症、オレキシン、ヒスタミン、Kleine-Levin syndrome、反復性過眠症、 $\alpha$  MSH、AGRP

## 1. 研究開始当初の背景

(ヒスタミン) オレキシン神経の下位で働き覚醒の実行系の役割を担っているのがヒスタミン神経であることが明らかにされている (Huang2001)。ヒスタミン神経の活動の指標として髄液中のヒスタミンを測定することは非常に重要と考えられる。これまでに我々は過眠症に関して髄液オレキシン測定に加えて、髄液ヒスタミン値をも継続的に測定している。オレキシン値はHLA-DR2陽性で脱力発作のあるナルコレプシーで特異的に低値であり (Kanbayashi2002, 2003)、一方でヒスタミン値は過眠症状に依存性に低値であることを明らかにしつつある。しかし、人において髄液ヒスタミン値の日内変動、年齢による変化、神経疾患による変動、服薬による変動、ルンバール前の活動状況の影響などはまだ十分に解明されていない。診断手法として確立するために、過眠症状におけるヒスタミン値の状態感受性、状態特異性を確認するために、多くの年齢層での様々な疾患についての髄液ヒスタミン値と同時にオレキシン値の検討を行う必要がある。少なくともこれまでに、ラットでのマイクロダイアリスでのデータでは活動期に高値、非活動期に低値との報告があり (Mochizuki1992)、また人での髄膜炎等での炎症性疾患では高値とされている、過眠症においても中枢神経刺激薬を内服している場合は無治療に比べて高値であることは我々の研究から明らかになりつつある。加えてオレキシン神経系自体は正

常に機能していると考えられる、脱力発作がなしかHLA-DR2陰性のナルコレプシーや特発性過眠症等でのヒスタミン系を介した過眠症状の病態機序の検討をも目指している。

(KLS) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) は思春期に好発し、数日間から2週間程度傾眠状態が続き、病相間歇期には全く平常に戻る疾患である。傾眠期には食欲の高進と過食、色情的言動もみられることがある。Kleine-Levin 症候群における視床下部ペプチドの測定を行う。病相期は先行感染、過労などを契機とすることが知られている。

以下の事実から、後述の作業仮説を立てて、検証する。(a) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) ではほとんどの例で髄液オレキシンは正常値であり、オレキシン系の関与はなさそうである。(b) 弓状核を含む視床下部の内側底部は脳血管関門が欠如しているので血中の物質が容易に脳内に侵入できる(c) GTG (金硫化グルコース：神経毒性あり) を抹消に投与したマウスでは弓状核に存在する摂食抑制作用を持つ色素細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) ニューロンの約半数が消失することにより、過食と肥満を呈する (Kawano202)。(d) 色素細胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) は摂食を抑制するとともに、覚醒を増やし (Opp1988)、エネルギー消費 (活動亢進、体温上昇、交感神経の活性化など) を促進する。

これらの事実を踏まえて下記の作業仮説を考えている。脳血管関門が欠如しているので感染等の影響を受けやすい視床下部の内側底部の弓状核の alpha-MSH 系が障害されると活動量は低下し、摂食は亢進することになり、Kleine-Levin 症候群の表現型に一致している。加えてメラノコルチン系 (alpha-MSH、AgRP 等がライガンド) は性行動にも関連があることが知られているので、活動量低下、摂食亢進、性行動に全て関与していることになる。これらのことより、メラノコルチン系を中心として、視床下部の神経ペプチドを測定する計画である。

## 2. 研究の目的

(ヒスタミン) 診断手段として確立するために、過眠症状におけるヒスタミンの状態感受性、状態特異性を確認するために、多くの年齢層での様々な神経疾患についての髄液ヒスタミン値と上位神経系のオレキシン値の検討を行うことを目的としている。

特に人において髄液ヒスタミン値の日内変動、年齢による変化、神経疾患による変動、服薬による変動、ルンバール前の活動状況の影響などはまだ十分に解明されておらず、急務であると考えている。

(KLS) Kleine-Levin 症候群 (反復性過眠症) における視床下部ペプチドの関与を検討する目的で、alpha-MSH、コカイン-アンフェタミン調節転写産物 (CART)、アグーチ関連蛋白 (AgRP) に加えて、睡眠との関連が知られていないも髄液での十分な報告のない、MCH、POMC、NPY を髄液と血液で検討する。

## 3. 研究の方法

(ヒスタミン) これまでの我々の研究で髄液ヒスタミン値が過眠症状に依存性に低値であることが明らかになった。具体的にはコントロールに比べて、HLA-DR2 陽性で脱力発作のあるオレキシンが低値のナルコレプシーだけではなく、オレキシン値は正常である特発性過眠症、DR2 陰性や脱力発作のないナルコレプシーでもヒスタミン値は有意に低値であった。しかしながら、髄液ヒスタミン値の日内変動、年齢による変化、神経疾患による変動、服薬による変動、ルンバール前の活動状況による変化などはまだ解明されていない。過眠症状における状態感受性、状態特異性を確認するために、多くの年齢層での様々

な疾患についての髄液ヒスタミン値 (HPLC にて測定)・オレキシン値 (RI キットにて測定) の検討を行った。対象とする疾患は、神経疾患各種 (神経炎症性疾患、神経免疫疾患、脱随性疾患、脳血管性疾患、神経変性疾患等) である。睡眠・覚醒障害の関連疾患では臨床経過、頭部 CT/MRI 所見、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査 (multiple sleep latency test, two nap sleep test) などを総合的に検討した。その他の各種の神経疾患についても可能な限り詳細な臨床データを検討した。(KLS) Kleine-Levin 症候群の髄液検体、血液検体と臨床経過、頭部 CT/MRI 所見、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査 (multiple sleep latency test, two nap sleep test) などを総合的に検討した。alpha-MSH、CART、アグーチ関連蛋白 (AgRP)、MCH、POMC、NPY を髄液と血液中で検討する (RI キットにて測定)。髄液中の alpha-MSH、CART、アグーチ関連蛋白 (AgRP)、MCH、NPY は RI キットにて測定した。

#### 4. 研究成果

(ヒスタミン) 今回の我々の研究で髄液ヒスタミン値が

過眠症状に依存性に低値であることが明らかになった

(Kanbayashi2009)。具体的にはコントロールに比べて、HLA-

DR2 陽性で脱力発作のあるオレキシンが低値のナルコレプシーだけでは

なく、オレキシン値は正常である特発性過眠症、DR2 陰性や脱力

発作のないナルコレプシーでもヒスタミン値は有意に低値であった。し

かしながら、リタリン等の中枢神経刺激薬を内服している症例では、より高値であり対照群との有意差は認められなかった。過眠症群ではリタリンの内服の有無にて、オレキシン値に変化はないが、ヒスタミン値に関しては、高値になる傾向がみられた。ヒスタミン値は、睡眠時無呼吸症では対照群と同等な値であった。

(KLS) Kleine-Levin 症候群での結果としては髄液オレキシンは正常値であり、メラノコルチン系 ( $\alpha$  MSH、AgRP 等がライガンド) については、 $\alpha$  MSH は測定出来ず、AgRP も対照群と同様の値であった。一方で神経性食指不振症では AgRP は高値であった。今後は視床下部の別の神経ペプチド (MCH, NMU, NMS 等) を継続的に測定する計画である。

#### 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 5 件)

- ① Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 32(2) 181-7. 2009. 査読有り
- ② Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Shimizu T, Nishino S. Symptomatic Narcolepsy in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients; New Neurochemical and Immunological Implications. *Arch Neurol*. 66. in press. 2009. 査読有り
- ③ Asai H, Hirano M, Furiya Y, Udaka F, Kanbayashi T, Shimizu T, Ueno S. Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 111(4) 341-4. 2009. 査読有り
- ④ Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Takeda A, Shiga Y, Ogawa H, Itoyama Y. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol*. 2009 Feb;256(2):287-8. 査読有り
- ⑤ 神林崇、清水徹男 等. 視床下部病変によりオレキシン神経障害を来して生じた 2 次性の過眠症. *睡眠医療* 2. 157-164. 2008. 査読無し

[学会発表] (計 2 件)

- ① Arii J, Kanbayashi T, Shimizu T, CSF HYPOCRETIN-1 (OREXIN-A) MEASUREMENT IN PEDIATRIC AND TEENAGE PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS. 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2009. 6. 10 Baltimore, Maryland, USA
- ② Maruyama F, Kanbayashi T, Satoh S, Okuda M, Aizawa R, Ogawa-Hayashi Y, Ishikawa H, Takemura F, Sagawa Y, Shimizu T. AVERAGE HYPOCRETIN AND ELEVATED AGRP IN THE CSF OF PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

SLEEP, Volume 31, Abstract Supplement,  
2008, A215-16

〔図書〕（計 1 件）

Kanbayashi T, Shimizu T, Nishino  
**Humana/Springer. NARCOLEPSY.** in press  
2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 徹男 (SHIMIZU TETSUO)

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：90170977

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者