

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：19591338

研究課題名（和文） 2次性の過眠症の原因検討と、摂食障害における視床下部の神経ペプチドを検討すること

研究課題名（英文） Etiology of secondary hypersomnia due to multiple sclerosis, and hypothalamic peptides in eating disorders

研究代表者

神林 崇 (KANBAYASHI TAKASHI)

秋田大学・医学部・准教授

研究者番号：50323150

研究成果の概要：

MS（多発性硬化症）のサブタイプである NMO で視床下部脱髄がある症例の血清を検討したところ、約半数の症例で AQP4 抗体が検出された。視床下部の病変は AQP4 抗体の免疫反応により引き起こされたものと考えている。将来的には傍正中視床下部脱髄における、2次性の過眠症の一つの疾患概念が確立できる可能性がある。

摂食障害（AN）群と control 群において CSF 中のオレキシン値に差は認められなかったが、AgRP は AN 群で 3-8 倍に増加していた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：オレキシン、過眠症、多発性硬化症、アクアポリン4、神経性食思不振症、AGRP、 α MSH

1. 研究開始当初の背景 (2次性の過眠症)

これまで睡眠・覚醒障害の診断のために有用な血液や髄液の生化学的なマーカーは無く、そのために診断は多大な労力と熟練を要する睡眠ポリグラフ検査と臨床症状のみに基づいてなされてきた。髄液オレキシン値は非常に有望な客観的指標であり、ナルコレプシーに関してはその有用性が明らかにされている。しかしながら、視床下部障害による2次性の過眠症に関しては、過眠症状とオレキシン値の低値があれば診断出来るとの国際診断基準 (ICSD2) の策定はなされたものの、まだ十分にその有用性は検討されていない。特に比較的に高頻度で認められる視床下部に障害部位のある脱髄性疾患での過眠症状の病態が明らかになれば、その早期診断と治療法の選択にも役立つと考えられる

(摂食障害)

摂食障害は、拒食症、過食症、および特定不能の摂食障害に分類されるが、いずれの群も90年代後半より若年層を中心に急増し、その罹患率は約0.2%から1%に及ぶとも推定されている。しかしながら、摂食障害に対する有効な治療法は開発されておらず、さらに慢性の経過をとること、及び、予後不良の例(約10%が死の転帰をとる)も存在することより、摂食障害の病因・病態の解明は非常に重要なテーマである。

これまでの中枢性摂食調節機構の検討の結果、食欲促進・抑制に関するいくつかの神

経伝達物質、ニューロペプチドの役割や病態との関係が明らかになってきた。とくに1998年に発見されたオレキシンは摂食関連ペプチドであり、当初から発見者の筑波大、桜井氏によって摂食障害の原因の一つである可能性が示唆されてきた。一方で2000年にオレキシン神経系の脱落がナルコレプシーの原因であることが判明した。これまでの動物を用いた研究にて、絶食をするとオレキシン神経系の活動は亢進して(m-RNAの発現は亢進)、睡眠は減少、覚醒が増加し、活動量も増加することが明らかになっている。上記の表現型の変化は神経性食思不振症の患者さんの行動パターン(摂食量の減少、睡眠の減少、覚醒の亢進、活動性の増加)と非常に類似していると考えられている。これまでにナルコレプシー患者さんでは髄液中のオレキシン値は低下していることが明らかにされているが、一方でオレキシン値が増加する疾患は知られていない。神経性食思不振症の患者さんの脳脊髄液中のオレキシン値や摂食関連ペプチドを測定することは、それら疾患の病態生理を解明し、治療の進歩に大きな成果が得られると考えている

2. 研究の目的 (2次性の過眠症)

視床下部に障害部位のある脱髄性疾患での過眠症状の病態が明らかにする目的のために多発性硬化症(MS)やADEM(急性散在性

脳脊髄炎)によって視床下部が障害された2次性の過眠症の症例を集めて、臨床症状の検討、髄液オレキシン値の測定、HLA-DR*1501/DQB1*0602の有無の検索、neuromyelitis optica(NMO)-IgGの有無の検索を行う。視床下部の占拠性病変としては、頭蓋咽頭腫が良く知られてきたが、これまでの我々の研究で、同部位の障害はむしろ自己免疫性神経疾患であるMSやADEMの方が高頻度であることを明らかにしてきた。同部位の脱髄性疾患についてはオレキシン神経系の発見とその障害による2次性の過眠症例の多くの報告により、最近世界的にも注目されている。脱髄性疾患の消退とオレキシン値の増減、過眠症状が良く相関することも知られてきているが、なぜ視床下部の正中部に特異的に病変が存在する症例が一定の頻度で認められるのかが非常に不可解であった。ごく最近になり、この分布がアクアポリン4の分布のパターンの一致していることと、アクアポリン4の抗体がneuromyelitis optica(NMO)-IgGであり、本邦に多い視神経や脊髄や視床下部に病変が限局するタイプで高頻度で認められることが明らかになっている(Pittock2006)。既に同部位が障害されて過眠症状とオレキシン低値を認めた症例でアクアポリン4の抗体が陽性である症例も見いだされている。脱髄性疾患によるオレキシン神経障害は加療により改善し、オレキシン値も正常値に戻るが、治療前後で夜間睡眠脳波検査や反復入眠潜時検査、オレキシン値の測定を行い、多角的に検討して、過眠症状の発症の機序の解明に役立てられると考えている。

(摂食障害)

摂食障害の病態を究明するために摂食障害の患者と対照群の髄液中の摂食関連の神

経ペプチドを測定する。対象ペプチドは視床下部に存在するオレキシン、alpha-MSH、CART、アグーチ関連蛋白(AgRP)、MCH、POM、NPYであり、髄液と血液中で検討する。実際にこれまでの少数例での研究では髄液オレキシンは高値ではないが(活動が亢進しても代謝も促進されていれば髄液での測定値は高値とは限らないと考えている)、摂食増強ペプチドの一つであるアグーチ関連蛋白(AgRP)は対照群に比べて5-7倍の高値であることを明らかにしている。AgRPは拒食による2次的な増加と推定しているが、AgRPに直に作用する神経ペプチド群を重点的に調べる予定である。

3. 研究の方法

(2次性の過眠症) 2次性の過眠症で髄液オレキシン値を測定するとともに過眠症状を含む臨床症状を検討した。臨床症状に関しては臨床経過、頭部CT/MRI所見、HLA-DNAタイピング(ナルコレプシーの合併との鑑別診断のため)、Epworth睡眠スケール、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査(multiple sleep latency test, two nap sleep test)、オレキシン値(RIキットを購入し測定)、NMO-IgGなどを総合的に検討した(摂食障害) 秋田大学病院の外来に通院中の摂食障害(拒食症、過食症)の患者さんに同意を得て、臨床経過、身長、体重、BMI、血液生化学検査、内分泌ホルモン検査、血液・髄液での摂食関連ペプチドの測定をRIキットを用いて行った。摂食関連ペプチドとしては、オレキシン、alpha-MSH、CART、アグーチ関連蛋白(AgRP)、を測定した。

4. 研究成果

(2次性の過眠症)

傍正中視床下部の脱髄性病変により2次性

にオレキシン神経が障害された過眠症の報告は多くなされているが、なぜ視床下部の正中中部が特異的に障害されるのかが非常に不可解であった。2004年にMSのサブタイプであるNMO(OSMS)に特異的に検出される自己抗体(NMO-IgG)が発見された。その後NMO-IgGの標的抗原は脳内の水分子チャネルであるアクアポリン4(aquaporin-4,AQP4)であることが見出された。Pittock(2006)らはNMO-IgG陽性患者の脳病変についても検討しており、間脳・視床下部と第四脳室周囲の病変の分布が、AQP4の高発現部位に一致すると報告している。これまでに、視床下部脱髄の7症例の血清を検討したところ、3例でAQP4抗体が検出された。視床下部の病変はAQP4抗体の免疫反応により引き起こされたものと考えている(Kanbayashi2009, inpress)。将来的には傍正中視床下部脱髄における、2次性の過眠症の一つの疾患概念が確立できる可能性がある。

(摂食障害)

AN群とcontrol群においてCSF中のオレキシン値に差は認められなかったが、AgRPはAN群で3-8倍に増加していた。AgRPの増加はANの飢餓状態を反映し摂食促進系シグナルが活性化されたためと考えられる。この所見が1次的なものと言うよりは、絶食による2次的な可能性が高いと考えているが、絶食から急激に過食に至る過程等に関与している可能性を考えている(Maruyama2008)。その他に検討した幾つかのペプチドは検出出来なかった。

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 7 件)

- ① 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
- ② 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
- ③ 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
- ④ Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin(hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions. Sleep Med. 2009 Feb;10(2):253-5.
- ⑤ Asai H, Hirano M, Furiya Y, Uda K, 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
- ⑥ 神林崇 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
- ⑦ Saji N, Kawarai T, Kanbayashi T, et al. Does CSF hypocretin-1 decrease in Bickerstaffs brainstem encephalitis? Clin Neurol Neurosurg. 109(6), 547-8, 2007, 査読有り

[学会発表] (計 3 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, Baltimore, Maryland, USA
2009. 6. 10

(3) 連携研究者

- ② T. Kanbayashi, I. Nakashima, T. Shimohata, et al. Anti-aquaporin 4 antibody causes symptomatic narcolepsy due to hypothalamic lesions with multiple sclerosis. Sleep and Biological Rhythms, Crains 2007. 9. 7
- ③ 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 2 件)

- ① Kanbayashi T, Shimizu T, Nishino S. **Humana/Springer .NARCOLEPSY. 2009**
- ② Kanbayashi T, Abe M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. Informa Healthcare, USA. Symptomatic narcolepsy with cataplexy and without cataplexy or hypersomnia, with and without hypocretin (orexin) deficiency. In: Narcolepsy and Hypersomnia. 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神林 崇 (KANBAYASHI TAKASHI)

秋田大学・医学部・准教授

研究者番号：50323150

(2) 研究分担者