

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591025

研究課題名（和文） ジストニアにおける淡蒼球内節機能分画異常の解析

研究課題名（英文） Clinicopathological study on functional subdivisions of the globus pallidus internus in dystonias.

研究代表者

後藤 恵 (GOTO SATOSHI)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：50240916

研究成果の概要（和文）：ジストニアの発現機序として、線条体ドパミン機能異常による淡蒼球の活動性変化が提唱されている。ジストニア患者を対象とした臨床神経生理学的解析では淡蒼球内節の後腹側部の異常発火パターンがジストニア症状発現と関連していることが判明した。また、遺伝子改変モデルなどを用いた基礎研究では線条体コンパートメント構造、特にストリオゾームの機能異常がジストニア発症に関連していることを見出した。

研究成果の概要（英文）：Altered neural activity of the globus pallidus (GP) due to dysregulation of striatal dopamine functions has been proposed as a major cause of dystonia genesis. Based on the clinico-physiological data obtained from the patients with dystonia, we found that abnormal patterned activities of the posteroventral portion of the GPi have a tight link with occurrence of dystonia symptoms. In addition, our data on the experimental animal models that include transgenic mice showed that striatal striosome-matrix dopamine systems could be involved in the dystonia genesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経生理学

## 1. 研究開始当初の背景

ジストニア (dystonia) は持続的な筋緊張から捻転性また反復性の運動 (ジストニア運動) や異常な姿勢 (ジストニア姿勢) をきたす難治性の運動異常症 (Movement

Disorders) である。その罹患筋分布や原因によって様々なサブタイプに分類されるが、特発性 (本態性) ジストニアの有病率は概ね人口10万人対10人と推定され、運動異常症のなかではパーキンソン病につ

ぐ高い罹患率を有している。また、二次性ジストニアを併せるとその患者数は多く、他の難病神経疾患の部分症状としてもしばしば出現する。これまでのジストニア治療はボツリヌス毒素治療を含めた薬物治療が主体であったが治療抵抗性のものが多く、ジストニア治療体系は未だ確立されていない。これは、ジストニアの発症メカニズムそのものが解明されていないことに起因している。

## 2. 研究の目的

(1) DBS治療を通してジストニア患者の淡蒼球内節の異常神経活動を機能解剖・神経生理学的に解析し、ジストニアに対するGPi-DBSの治療体系を確立する。

(2) ジストニアを生じる遺伝子改変モデルの線条体-淡蒼球神経回路の機能異常を検索する。

## 3. 研究の方法

(1) 難治性ジストニア患者での脳深部刺激術（淡蒼球内節刺激術：GPi-DBS）の手術中の脳神経核内微小電極記録（Microelectrode Recordings; MERs）からジストニア固有の異常神経発火を示す淡蒼球内節神経細胞を同定し、その神経核内分布を検索した。また、手術後の試験期間中に脳深部刺激電極（DBSリード）から得られるLocal Field Potentials (LFP)を解析し、MERsとLFPのデータから淡蒼球内節内の神経活動機能マップを作成する。この機能分画マップを基盤にして、GPi-DBSが最も治療効果を発揮する神経核内部位また至適刺激条件を検索した。

(2) ジストニアを発症する遺伝子改変モデルでは大脳基底核神経回路を解剖・病理学的に検索した。

## 4. 研究成果

(1) ジストニア患者の脳深部刺激治療の際に淡蒼球外節および内節の神経細胞活動電位を記録したところ、淡蒼球内節の後腹側部において疾患特異的と考えられる”Burst and suppression”パターンの群発活動が得られた。また、刺激電極からのLFP解析では異常活動の導出部位と治療効果がえられる刺激部位が一致することが判明した。DYT3患者も含めたジストニア症例数も20を超え、統計学的解析を含め現在投稿準備中である。

(2) DBSによる淡蒼球内節後腹側部の高頻度刺激が全身性ジストニア、分節型ジストニア、局所ジストニア（上肢ジストニア）、遅発性ジストニアなどに治療効果を有することを報告した。

(3) ドパ反応性ジストニアの遺伝子改変モデルの研究では線条体ストリオゾーム分画のドパミン機能異常がジストニア発現に関連していることを報告した。

(4) 線条体のドパミン受容体陽性神経細胞（D1細胞）の変性を生じる遺伝子改変モデルの解析では、ジストニア症状の発現時期と一致して線条体ストリオゾーム分画の神経細胞脱落が唯一病変として出現するが判明した。さらに、D1細胞の変性に伴いD2細胞の機能亢進が惹起されることを見出した。これらの所見は現在投稿中である。

## 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15件）

- ① R. Morigaki, W. Sako, S. Okita, J. Kasahara, H. Yokoyama, S. Nagahiro, R. Kaji, S. Goto: Cyclin-dependent kinase 5 with phosphorylation of tyrosine 15 residue is enriched in striatal matrix compartment in adult mice. Neuroscience 2011 (in press) (査読有)
- ② W. Sako, R. Morigaki, R. Kaji, I. Tooyama, S. Okita, K. Kitazato, S. Nagahiro, AM Graybiel, S. Goto: Identification and localization of a neuron-specific isoform of TAF1 in rat brain: implications for neuropathology of DYT3 dystonia. Neuroscience 2011 (査読有)
- ③ W. Sako, R. Morigaki, Y. Mizobuchi, T. Tsuzuki, H. Ima, Y. Ushio, S. Nagahiro, R. Kaji, & S. Goto. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. Parkinsonism Relat Disord 17: 123-125, 2011 (査読有)
- ④ W. Sako, R. Morigaki, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Olfactory type G-protein alpha subunit (G $\cdot$ olf) in striosome-matrix

dopamine systems in adult mice. Neuroscience 170: 497-502, 2010 (査読有)

⑤N. Inoue, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation. Mov Disord 25: 1756-1758, 2010 (査読有)

⑥W. Sako, M. Nishio, T. Maruo, H. Shimazu, K. Matsuzaki, T. Tamura, N. Murase, Y. Ushio, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 24: 1076-1079, 2009 (査読有)

⑦K. Sato, C. Sumi-Ichinose, R. Kaji, K. Ikemoto, W. Sako, S. Nagahiro, A.M. Graybiel & S. Goto: Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. Proc Natl Acad Sci USA 105: 12551-12556, 2008 (査読有)

⑧S. Goto, H. Shimazu, K. Matsuzaki, T. Tamura, N. Murase, S. Nagahiro & R. Kaji: Thalamic Vo-complex versus pallidal deep brain stimulation for focal hand dystonia. Neurology 70: 1500-1501, 2008 (査読有)

⑨W. Sako, S. Goto, H. Shimazu, N. Murase, K. Matsuzaki, T. Tamura, H. Mure, Y. Tomogane, N. Arita, H. Yoshikawa, S. Nagahiro, R. Kaji: Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. Mov Disord 23: 1929-1931, 2008 (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

① S. Goto: Molecular dissection and anatomical basis of dystonia (招待講演). The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. (2008, Chicago, USA)

[図書] (計 10 件)

①R. Morigaki, S. Nagahiro, R. Kaji, S. Goto: Thalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. Nova Science

Publishers, New York, (in press), 2011 (著書) (査読有)

②R. Morigaki, S. Nagahiro, R. Kaji, S. Goto: Current use of thalamic surgeries for treating movement disorders. Nova Science Publishers, New York, (in press), 2010 (著書) (査読有)

③ S. Goto, S. Nagahiro & R. Kaji: Striosome-matrix pathology of dystonias: a new hypothesis for dystonia genesis. Dystonia: Causes, Symptoms and Treatment. Nova Science Publishers, New York, pp. 1-22, 2010 (著書) (査読有)

④ S. Goto: Dystonia: a disorder of striosomal function? Dystonia: Causes, Symptoms and Treatment. Nova Science Publishers, New York, pp. 251-255. 2010 (著書) (査読有)

⑤後藤 恵: DYT3. Clinical Neuroscience 28: 762-765, 2010 (著書) (査読無)

⑥後藤 恵: パーキンソン病の DBS 治療。総合臨床 59: 2435-2440, 2010 (著書) (査読無)

⑦後藤 恵: 脳深部刺激療法。神経疾患最新の治療 2009-2011. 6. 脳深部刺激療法。南江堂、東京、p.23-27, 2009. (査読無)

⑧後藤 恵: Parkinson 病: 深部脳刺激療法 (DBS) の適応基準。EBM 神経疾患の治療 2009-2010. 中外医学社、東京 p.264-272, 2009. (査読無)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況（計◇件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

後藤 恵 (GOTO SATOSHI)  
徳島大学・病院・講師  
研究者番号：50240916

### (2) 研究分担者

梶 龍児 (KAJI RYUJI)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
研究者番号：00214304

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：