

機関番号：82674
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591038
 研究課題名（和文） 局所性ジストニアにおける神経伝達異常の解明—ドパミン系とアデノシン系に注目して
 研究課題名（英文） Neural transmission abnormality in focal dystonia - focusing on dopaminergic and adenosine systems
 研究代表者
 石井 賢二 (ISHII KENJI)
 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長
 研究者番号：10231135

研究成果の概要（和文）：局所性ジストニアの病態を解明して、治療法の開発につなげるため、ポジトロン CT と MRI による脳画像を検討した。原発性眼瞼痙攣(EBS)患者では健常者に比べ線条体のドパミン D₂ 受容体密度が減少、視床における脳ブドウ糖代謝が差明のある場合に亢進、アデノシン A₁ 受容体密度には有意な変化はなく、一次運動感覚野の顔面領域における脳灰白質密度が重症度と罹病期間に相関して増加しており、脳における機能異常のメカニズムが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate the pathophysiological mechanism of focal dystonia with Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging for the development of effective treatment. We examined the brains of essential blepharospasm (EBS) patients and found that the dopamine D₂ receptor density was declined, the glucose metabolism in the thalamus was elevated in patients with photophobia, Adenosine A₁ receptor density was unremarkable in the striatum, and the gray matter density in the primary sensory-motor cortex in the face region was increased. These findings suggest the functional abnormality in the brain of focal dystonia patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究代表者の専門分野：神経内科学、脳機能画像

科研費の分科・細目：

キーワード：脳神経疾患、ジストニア、眼瞼痙攣、PET、神経受容体

1. 研究開始当初の背景

ジストニアは、中枢神経系の障害によって生じる骨格筋の持続のやや長い不随意的収縮を特徴とする疾患であり、一次性ジストニアの大半は局在性ジストニアである。有病率は人口10万人当たり7-15人との報告があるが、潜在的な患者が更に存在すると推定される。現在ボツリヌス毒素の局所注入法が治療として普及したが、対症的であり、効果が徐々

に減弱するなどの問題点もある。ジストニア自体の中枢発症機序はまだ解明されておらず、根本的治療法もない。局所性ジストニアは、症状の現れる骨格筋の部位により(1)眼瞼けいれん、(2)痙攣性斜頸、(3)書痙などに分類されている。これらは、従来は異なる疾患と考えられていたが、共通の病態生理学的異常を背景としていることが次第に明らかとなってきた。これまでの研究から基底核系や、体

性感覚系の機能異常が推定されているが、その根本的な原因はまだ分かっていない。経験的に抗パーキンソン薬やベンゾジアゼピン系薬剤が治療に用いられており、薬理学的にもドーパミン系や GABA 系の関与が推定されるが、既存の薬物による治療はほとんどの症例で有効性が限られている。現在最も有効性の高い治療法は、ジストニアを呈する骨格筋に対するボツリヌス毒素の局所注射法であるが、これはあくまで対症的で限界のある療法である。ジストニアの患者の多くは慢性的に日常生活や社会生活において困難な問題を抱えており、病態の解明と根本的な治療法の開発が待たれている。本研究は、神経伝達に基づく病態の理解と治療法開発への糸口となることを期待している。これまで我々はポジトロン CT (Positron Emission Tomography) を用い、局所性ジストニアにおける脳ブドウ糖代謝の異常と脳中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度の異常を報告してきた。これらの研究から、ジストニアでは中枢神経系の運動調節を行う基底核回路や感覚処理系に異常があることが分かった。この異常はどのような昨日変化を反映しているのか、器質的な変化が生じているのかはまだ良くわかっていない。本研究ではそれらの知見を更に発展させることを目指し、比較的均一な病態を持つ原発性眼瞼痙攣患者を対象として脳機能画像による病態研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では局所性ジストニアにおけるドーパミン系、およびアデノシン系の神経伝達異常に焦点を当ててその病態における意義を明らかにしようと考えた。同時に脳ブドウ糖代謝の変化、灰白質密度の変化についても検討した。これにより、特発性局所性ジストニアの神経伝達機能異常を理解し、その知見に基づき、神経伝達調節薬等による治療法の開発が可能かどうかを明らかにしたい。

3. 研究の方法

(1) ドーパミン系神経伝達

内服薬による治療を受けたことのない EBS 患者群 9 例 (男性 2 例、女性 7 例 平均年齢 53.7 歳) および正常群 9 例 (男性 2 例、女性 7 例 平均年齢 53.3 歳) を対象とした。[¹¹C]raclopride と PET により脳内ドーパミン D₂ 受容体密度を測定し、比較した。

(2) 眼瞼痙攣と羞明

内服薬による治療を受けたことのない EBS 患者群 22 例 (羞明を伴う例: P 群 11 例、羞明を伴わない例: NP 群 11 例) および正常群 44 例を対象とした。脳ブドウ糖代謝の各群における相違を統計画像法 (Statistical

Parametric Mapping: SPM2) を用いて解析した。

(3) 眼瞼痙攣における脳灰白質密度

EBS 患者 32 例 (男 10、女 22、55.0±6.5 歳) と健常者 48 例 (男 15、女 33、54.4±10.3 歳) に対し、T1 コントラストの 3D volumetric MRI を撮像し、Statistical Parametric Mapping (SPM8) の voxel-based morphometry (VBM) を用いて得た灰白質密度画像を比較した。また、眼瞼痙攣の臨床的重症度と罹病期間を総的に評価した activity index (AI) を症例毎に算出し、灰白質変化との相関を調べた。

(4) アデノシン系神経伝達

内服薬による治療を受けたことのない EBS 患者 14 例 (男女各 7 名、年齢 48.9±8.8 歳) および健常者 (HC) 9 例 (男性 2 名女性 7 名、年齢 51.4±4.6 歳) を対象とした。PET 検査は ¹¹C-MPDX 約 300MBq 投与後より 60 分間のダイナミック収集を行い、無採血 Logan graphical analysis 法により小脳を参照部位としてアデノシン A₁ 受容体密度を計測し、線条体に関心領域を設定し、患者軍と健常軍を比較した。

4. 研究成果

(1) ドーパミン神経伝達

原発性眼瞼痙攣患者群において、両側の線条体各部位 (尾状核、被殻前部、被殻後部) でドーパミン D₂ 受容体密度が健常群に比べ 10-11% 低下していた (図 1)。EBS の発症機序として瞬目の中枢制御に関与する大脳皮質—基底核—視床ループの機能異常が推測されている。本研究によりドーパミン D₂ 受容体密度の低下に関連した瞬目反射抑制メカニズムの変化が EBS 発症の一因となっている可能性が示唆された。神経薬理学的知見からは、10% 程度の受容体密度変化自体、それ単独では病態の根本的原因となりえないと考えられる。従って D₂ 受容体の変化は複数からなるジストニアの発症素因群のうちの一つと考えるべきであろう (図 2)。

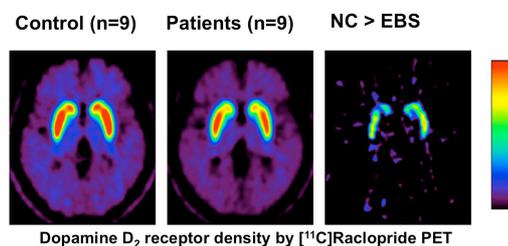


図 1 原発性眼瞼痙攣患者におけるドーパミン D₂ 受容体密度 [C-11]raclopride と PET で評価した線条体ドーパミン D₂ 受容体密度は原発性眼瞼痙攣患者 (n=9) で健常者 (n=9) と比較して平均 10% 程度低かった。線条体内における局所差はみられなかった。

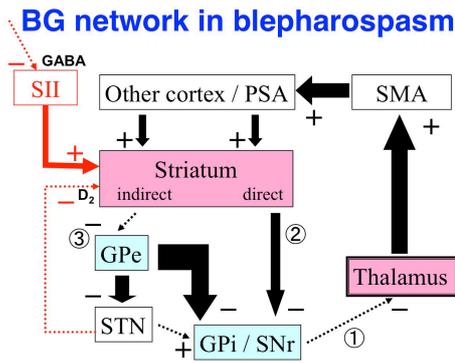


図2 眼瞼痙攣における基底核回路の機能変化
 眼瞼痙攣では何らかの原因で基底核回路の機能が亢進し、その結果として瞬目反射が過敏に誘発されることが背景の一つと考えられる。線条体へのドパミン D₂ 入力の減少は、線条体の脱抑制を招き、結果として間接経路を介した基底核回路の機能亢進を引き起こすと考えられる。

(2) 眼瞼痙攣と羞明

健常群と比較したとき P 群では両側視床の代謝亢進 (P = 0.002) が、NP 群では上丘の代謝低下 (P = 0.005) が検出された。EBS の発症機序として基底核回路の機能異常があり、視床の代謝亢進として検出できることを既に我々は見だしていたが (Suzuki J Neurol 2007;254:890)、上丘の代謝低下を伴う EBS の一群が存在すること、EBS は羞明症状の有無によりその病態が異なる可能性が示唆された。EBS は機能的に単一の疾患ではなく複数の病態メカニズムが関与している可能性がある。このような病態理解は、今後の治療法の開発に役立つと期待される。

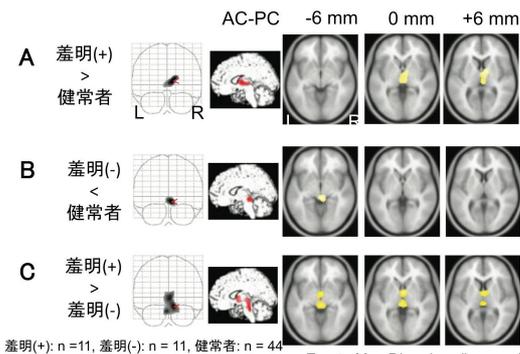


図3 原発性眼瞼痙攣と羞明の有無による糖代謝の違い 羞明のある眼瞼痙攣患者では視床の代謝亢進が、羞明のない眼瞼痙攣患者では松果体の相対的代謝低下が認められた。

(3) 眼瞼痙攣における脳皮質灰白質密度

眼瞼痙攣患者群では、一次運動感覚野と前帯状回の灰白質密度が対照群に比べ有意に増加していた。顔面領域の両側一次運動感覚野

の灰白質密度は、AI と有意な正相関を示すことがわかった。このことより、長期持続するジストニア病態により、灰白質密度が2次的に増加する可能性が示唆された。

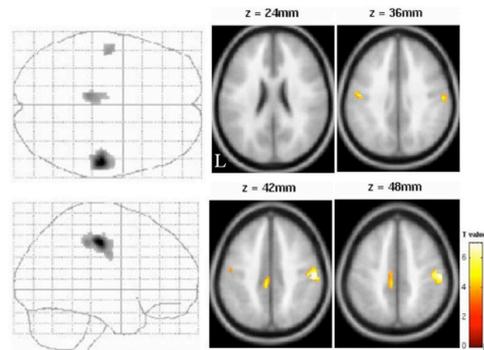


図4 原発性眼瞼痙攣における灰白質密度の変化 眼瞼痙攣患者群では健常者群に比して、両側の一次運動感覚野 (顔面領域) と左前帯状回に灰白質密度の増加が観察された。

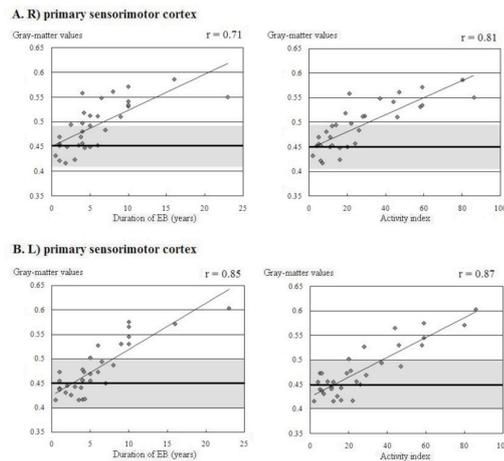


図5 原発性眼瞼痙攣患者の一次運動感覚野における灰白質密度増加は罹病期間と重症度に相関する 左右の一次運動感覚野における灰白質密度と罹病期間は有意な相関が認められる (A.およびB.の左列)。更に、罹病期間に重症度のウェイトを加味した activity index との相関を撮るとより良好な相関が認められる (A.およびB.の右列)。このことから、原発性眼瞼痙攣患者の一次運動感覚野における灰白質密度増加は、持続するジストニア症状に伴う2次的な変化である可能性が示唆された。

(4) アデノシン系神経伝達

EBS 群と HC 群で線条体のアデノシン A₁ 受容体密度に有意な違いは検出されなかった。EBS の発症機序として基底核回路の機能異常があり、視床の代謝亢進があること (Suzuki J Neurol 2007;254:890)、ドパミン D₂ 受容体密度の低下があることをこれまでに報告して

きた(Horie Acta Neurol Scand 2009;119:49)。アデノシン A₁ 受容体について今回の検討では EBS 病態への明らかな関与を見いだすことはできなかった。今後ドパミン D₂ 受容体と拮抗関係にあるアデノシン A_{2A} 受容体についても検討したい。

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) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. NeuroImage, 査読有, (in press)
- 2) Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. Case Reports Ophthalmol. 査読有, (in press)
- 3) Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. The pre-supplementary and primary motor areas generate rhythm for voluntary eye opening and closing movements. Tohoku J. Exp. Med. 査読有, 2010; 222: 97-104
- 4) Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Photophobia in essential blepharospasm – A positron emission tomographic study. Mov Disorders 査読有, 25(4): 433-439, 2010
- 5) Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D₂-like receptors in human striatum. Synaps 査読有, 63(4):282-290, 2009.
- 6) Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D₂ receptor binding in essential blepharospasm. Acta Neurol Scand 査読有, 119(1):49-54, 2009
- 7) Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, and Ishiwata K. Adenosine A₁ receptors using 8-dicyclopropylmethyl-1-[¹¹C]methyl-3-propylxanthine PET in Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 査読有, 22:841-847, 2008

[学会発表] (計 1 件)

1. 三品雅洋、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一：

被殻アデノシン A₁ 受容体分布の加齢変化—[C-11]MPDX PET を用いた検討—。第 51 回日本神経学会総会，東京，2010.5.20-22

[図書] (計 1 件)

- 1) 石井賢二：認知症。米倉義晴ほか編，臨床医とコメディカルのための最新クリニカル PET、pp179-183, 先端医療技術研究所，東京，2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 賢二 (ISHII KENJI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：10231135