

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 29 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461322

研究課題名(和文) 運動皮質可塑性から見たパーキンソン病治療計画の立案

研究課題名(英文) Planning of Parkinson's disease treatment considering the motor cortical plasticity

研究代表者

榎本 博之 (ENOMOTO, Hiroyuki)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60528107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：運動野(M1)に対するQPS (quadripulse stimulation)によって、高頻度刺激では長期増強(LTP)が、低頻度刺激では長期抑圧(LTD)を誘発可能である。そこでこの可塑性変化効果に抗パーキンソン病薬が与える影響を評価するため、健常者10名を対象に、二重盲検にてレボドパ、プラミペキソール、プラセボの比較を行った。レボドパはQPSによるLTP, LTD両方を増幅したが、プラミペキソールは有意な変化を示さなかった。これは、プラミペキソールがD2選択性の高いドーパミン受容体刺激薬であり、LTP, LTDいずれの増幅にもD1, D2両方の刺激が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We applied quadripulse stimulation (QPS) over the primary motor cortex (M1) in 10 normal subjects to induce bidirectional long-term motor cortical plasticity. A long-term potentiation (LTP)-like effect was induced by high frequency QPS5 over M1, whereas a long-term depression (LTD)-like effect was induced by low frequency QPS50. In a double blind randomized placebo-controlled crossover design, either L-Dopa carbidopa 100mg, pramipexole 1.5mg, or placebo was administered to the subjects 30 minutes before applying QPS. L-Dopa enhanced both LTP- and LTD-like plasticity as compared to placebo. In contrast, neither an LTP-like effect nor an LTD-like effect was modulated by pramipexole. The lack of LTP enhancement by pramipexole is compatible with the finding that D1 activation strengthens LTP because pramipexole is almost purely a D2 agonist. The lack of LTD enhancement by pramipexole is also consistent with the finding that both D1 and D2 coactivation is required for LTD.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：神経可塑性 パーキンソン病 ドーパミン プラミペキソール

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の治療環境は種々の抗パーキンソン病薬の導入により改善してきた。しかし、根本的治癒には未だ結びついてはならず、長期間に及ぶ抗パーキンソン病薬による症状コントロールは問題点が多い。特にレボドパ製剤の長期投与に伴い出現するジスキネジアはパーキンソン病患者の生活の質に直結する課題となっており、この出現を予測したパーキンソン病治療計画の立案方法が期待される。

パーキンソン病を神経可塑性の面から考えた場合、モデル動物の実験においては長期増強や長期抑制の反応性低下とドーパミンによる改善、ジスキネジア出現時の脱増強の欠除が示されている。

ヒトにおいては、主として連続経頭蓋磁気刺激法を用いた非侵襲的なヒトの運動皮質可塑性の検討が行われておりいくつかの知見が得られているが、これまでの手法では長期増強、長期抑制の双方向性の変化を安定的にもたすのは困難であり、かつ、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子多型に依存するとされる人種差があり、東洋人では誘発されにくいとされている。

一方、我々が報告した単相性 4 連続磁気刺激法 (Quadripulse stimulation: QPS) は、長期増強、長期抑制の双方向性に安定的に運動野皮質興奮性に変化をもたらす方法として優れており、脱増強効果を安定的に示せる手法としては唯一である。また、BDNF の遺伝子多型による反応差がない事も確認し、報告した (Neurosci Lett. 2011 Jan 10;487(3):264-7)。

そこで、QPS を用い、パーキンソン病における可塑性の評価、抗パーキンソン病薬による可塑性の影響を検討し、個々の患者に最適な治療薬投与計画の立案につなげる。

2. 研究の目的

現在のパーキンソン病治療における問題点を運動野皮質可塑性の点から解析し、個々に最適な治療計画立案に結びつけることを目的とする。

3. 研究の方法

書面で同意を得て詳細な対象選別を行った後に、QPS による運動野皮質興奮性の促進、抑制双方の変化を指標として、健常者を対照に、抗パーキンソン病薬による効果をデータ解析、考察を行った

運動野皮質興奮性の指標としては第一背側骨間筋から得られる運動誘発電位を経時的に計測することで、その振幅のベースラインとの比率によって評価した。

QPS は Magstim 社の combine module に 4 台の単相性刺激装置 (Magstim 200 square, Magstim 社) を接続したものをを用いて行った

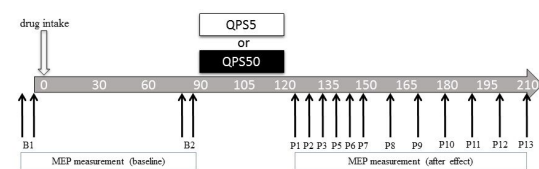
(図 1)



(図 1 QPS: 単相性 4 連続磁気刺激装置)

QPS とは反復経頭蓋磁気刺激法の一つであり、短い時間間隔での 4 発の磁気刺激のバーストを 5 秒毎に 30 分間反復するもので、一次運動野刺激においてバースト内の 4 つの刺激間隔が 5 msec では LTP 様効果、50 msec では LTD 様効果をもたらすことが示されている。

これによって、1. プラセボ、2. レボドパ、3. プラミペキソールのいずれかを服用した後の QPS 刺激後の MEP を以下のプロトコルを用いて、行った。(図 2)



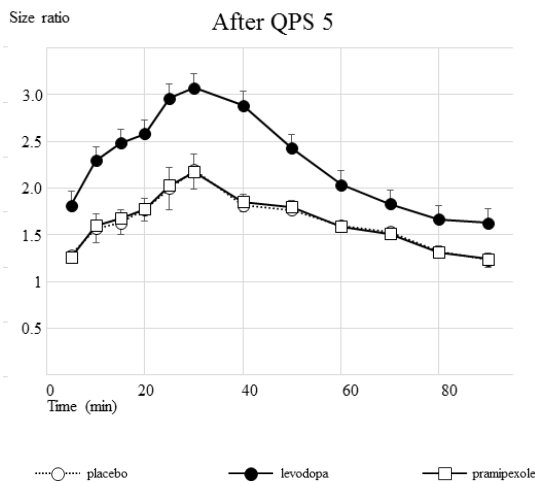
(図 2 実験プロトコル)

4. 研究成果

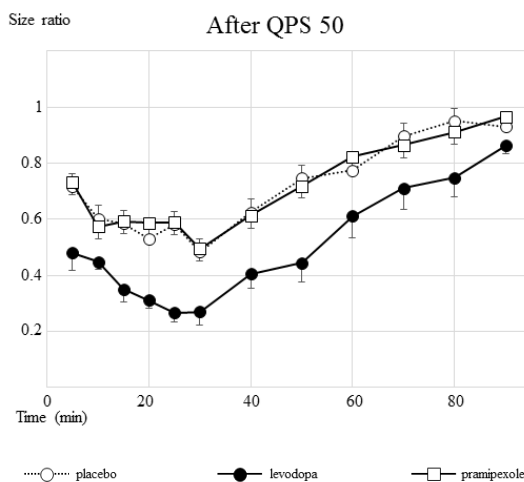
健常者における抗パーキンソン病薬の QPS による運動野可塑性変化の影響

運動野皮質 (M1) への QPS では高頻度刺激 (QPS5) と低頻度刺激 (QPS50) は各々、長期促進 (LTP) 様変化、長期抑圧 (LTD) 様変化を誘導することが報告されており、我々の検討でも安定的に双方向性の変化を健常者においてもたすことが確認された。

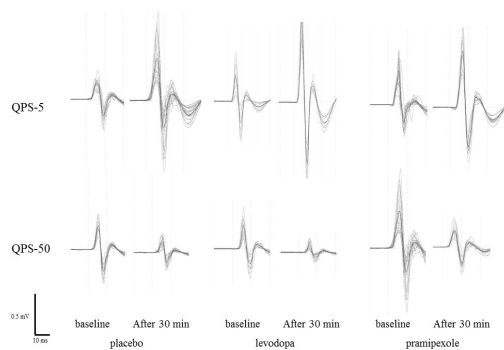
レボドパ投与下では QPS 誘発性の長期増強 (LTP) 及び長期抑圧 (LTD) はいずれも増幅を示す一方で、ドーパミン受容体刺激薬であるプラミペキソール投与下では LTP, LTD いずれの変化もプラセボと比較して変化がなかった。(図 3, 4, 5)



(図3 LTP 様変化の時間経過)



(図4 LTD 様変化の時間経過)



(図5 QPS30 分後の変化に各薬剤があたえる影響)

これは、プラミベキソールが D2 受容体選択性の高いドーパミン受容体刺激薬である事に起因すると考察した。

(参考文献)

Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura

K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Yoshihara A, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. (査読有) J Neural Transm. 2015 Sep;122(9):1253-61.

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 4 件)

Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Yoshihara A, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. (査読有) J Neural Transm. 2015 Sep;122(9):1253-61.

榎本博之 パーキンソン病—変貌する実態と最新の治療 非薬物治療:リハビリテーション以外の TMS など. Clinical neuroscience (査読無) 33(9), 2015

榎本博之 QPS(quadrupulse stimulation)の基礎と臨床応用. 神経内科(査読無) 2014 80(5)

Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, Enomoto H, Ugawa Y. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. (査読有) Neurology. 2013 Apr 9;80(15):1400-5.

〔学会発表〕(計 4 件)

30th International Congress of Clinical Neurophysiology of the 2014/03/19 IFCN Berlin, Germany

1st International Brain Stimulation Conference 2015/03/10 Singapore

第 55 回日本神経学会学術大会 2014/05/23 福岡市

第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会 2015/11/05 大阪市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 博之 (ENOMOTO Hiroyuki)
福島県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：60528104

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

宇川 義一 (UGAWA Yoshikazu)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：50168671