

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462211

研究課題名(和文) ミクログリア生体画像による視床下核刺激術後のパーキンソン病変性予防効果の解明

研究課題名(英文) Neuroprotective effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease

研究代表者

野崎 孝雄 (Nozaki, Takao)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10598494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)は重症パーキンソン病(PD)の症状を改善するが、近年、脳保護効果も指摘され始めている。我々はPDにみられる脳内ミクログリアの活性化、すなわち神経炎症性反応に着目した。以前我々は、病初期のPD患者におけるミクログリア活性の上昇を報告した。今回、DBS導入によりミクログリア活性がどのように変化するかを調べるため、現在までに9名の患者に対しDBS施行前と施行1年後にミクログリアのトレーサーである[11C]713DPA-PETを施行した。予備的ではあるが、DBSを行った患者でのミクログリア活性の上昇は低い傾向にあった。現在データの詳細を解析中である。

研究成果の概要(英文)：Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is effective in ameliorating the symptoms of Parkinson's disease (PD). Recently, DBS is considered to have neuroprotective effect in PD. We are now focusing on the activation of microglia, namely, neuroinflammation. Previously, we had reported the increase of microglial activation in early PD. In this study, we have performed [11C]713DPA-PET, which is the tracer of microglia. The preliminary evaluation showed that the postoperative activations of microglia were relatively low compared with preoperative ones. We are currently analyzing the details of the data.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 視床下核脳深部刺激療法 神経炎症反応 ミクログリア 神経保護効果

1. 研究開始当初の背景

視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)は、重症パーキンソン病(PD)の4徴を改善するきわめて有効な治療法であるが、近年、PDに対する脳保護効果も指摘され始めている。今回我々は、STN-DBSの脳保護作用、変性予防効果を検討するため、PDにみられる脳内ミクログリアの活性化、すなわち神経炎症性反応に着目した。脳内ミクログリアは、脳障害が起きた際に活性化され、ミトコンドリアの外膜に末梢性ベンゾジアゼピン受容体を発現する。ミクログリアの活性化はPDの変性過程の活動性の指標になりうると考えられる。

2. 研究の目的

抹消性ベンゾジアゼピン受容体に結合する[11C]DPA713と陽電子放射断層撮影(Positron Emission Tomography, PET)を用いて活性化ミクログリアを測定することで、PDにおけるSTN-DBSの神経保護効果の発現について、その程度や特異的領域に着目して解明する。

3. 研究の方法

平成25年度

12名の重症PD患者(ホーエン・ヤールの重症度分類3-4, 75歳以下)に対し、STN-DBS術前と術後1年後に、[11C]DPA 713-PET撮影を行う。定位脳手術法を用い、手術用フレームを頭部に固定、MRIを撮影する。手術支援システムを用い、MRI画像から目標点(視床下核)を設定する。穿頭位置は両側とも頭蓋正中から30mm程度外側、冠状縫合の直前付近で、血管等を避ける様にする。目標点に向かってセミ微小電極を挿入する(細胞活動の記録により同定)。次いで慢性刺激電極(Model3389、4連電極、メドトロニック社製)に入れ替

え、テスト刺激にて症状が改善し、副作用がない事を確認する。フレームを外し、全身麻酔下でパルス発生装置(アクティブSC、メドトロニック社製)を両側前胸部皮下に挿入、皮下に通した延長コードで電極を各々同側のパルス発生装置に接続する。翌日より試験刺激を開始し、約一週間後に最適刺激部位の確認を行う。片側ずつNo.0~3の順に電極刺激(単極刺激)を行い、症状の改善を確認、以後最適刺激を継続する。一方、非手術例8名は一年後の変化を調べる対照群とする。患者の重症度は手術群とマッチングさせる。術前後のトレーサー結合能を比較し、神経炎症性変化に対するSTN-DBSの脳保護作用の有無を解析する。PET検査の前にMRIを撮影、PET画像はMRIで得られた前交連-後交連のラインに平行になる様再構成する。頭部固定後、吸収補正のため10分間のトランスミッションスキャンを行う。4MBq/kgの[11C]DPA713を静注後直ちにダイナミックPETスキャン(30秒×4フレーム、60秒×20フレーム、300秒×8フレーム)を開始し62分間撮像する。MRI画像をもとに関心領域を中脳、側坐核、尾状核頭、被殻(腹側、背側)、視床に設定し、PET画像と重ね合わせ、P-MODソフトウェアにてトレーサー結合能の解析を行う。本年度は、術前のミクログリア活性の相同相違性を2群間で評価する。なお、神経保護作用がある薬剤は検査中一定に保つ様にする。

平成26年度

引き続き手術後一年経過したPD患者12名と、未手術で1年経過した患者8名に対して昨年度と同様に[11C]DPA713-PETを撮影し、定量画像の作成、トレーサー結合能の定量的な解析を進める。[11C]DPA713よりは特異性が低いト

ーサ[11C]PK11195を用いた先行研究(Ann Neurol2005)では、健常者においてミクログリアの活性化はほとんど認められないが、初期PD 病患者においてはミクログリアの著明な活性化が認められることを示しており、[11 C]DPA713を用いたPET 検査でより特異的に描出できると期待される。さらに、初期PDの経過を見た先行研究では、4年後(ホーエン・ヤールの重症度分類3)ではミクログリア活性が上昇していることを示した (Parkinsonism Related Disord, 2009)。今回はこれらの先行研究で用いた検討に加え、統計的パラメトリックマッピング (Statistical parametric mapping, SPM)を用いてパラメトリック画像的にミクログリア活性を評価する。手術群と非手術群で比較検討することで、STN-DBS のミクログリア活性抑制の効果の有無を客観的に描出する。

平成27年度以降

得られたデータの解析を進め、結果をまとめたうえで、学会発表、論文の作成を行う。本研究の成果は、国内外の関連学会、研究会で発表するとともに、国内外論文に投稿し、さらにデータの一部は本学のインターネットを通じて結果を発信する。

#### 4 . 研究成果

現在までに9名の患者でDBS 施行前と施行1年後のDPA-PET の施行が完了した。我々のグループの先行研究<sup>1)</sup>および現在同時進行の研究では、手術未施行のPD 患者ではミクログリア活性が経年的に上昇していることが確認された。一方、予備的ではあるが、本研究においてDBS を行った患者でのミクログリア活性の上昇は低い傾向にあった。現在デー

タの詳細を解析中である。

引用文献

1) Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, Sakamoto M. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15 Suppl 3:S200-4. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease.

#### 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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野崎 孝雄 (NOZAKI Takao)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：01598494

### (2) 研究分担者

杉山 憲嗣 (SUGIYAMA Kenji)

浜松医科大学・医学部・準教授

研究者番号：00235904

### (3) 連携研究者

尾内 康臣 (OUCHI Yasuomi)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：40436978