

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860985

研究課題名(和文) 2次性過眠症における抗アクアポリン4抗体の関与と髄液中ヒスタミン値の検討

研究課題名(英文) Evaluation of involvement of anti-aquaporin 4 and CSF histamin levels in secondary hypersomnia

研究代表者

佐川 洋平 (Sagawa, Yohei)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10637565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 視床下部に病変がある2次性の過眠症で臨床症状及び髄液オレキシン値を検討した。検討した40例では髄液オレキシンは低値もしくは中間値であり、治療後にいずれも正常化した。視床下部周囲にはアクアポリン4が高発現し、この抗体を介した障害が生じ、同部位に存在するオレキシン神経も障害され、過眠症を来したと考えられた。

(2) MSA(多系統萎縮症)、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)における過眠症で髄液ヒスタミン値を検討した。平均ヒスタミン値はMSAに比し、PSPとCBDでは低値であった。MSAに比べPSPの過眠症状が強いことを反映していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：(1) We examined the clinical symptoms and CSF orexin levels in the secondary hypersomnia that have a lesion in the hypothalamus. CSF orexin levels of all cases in this study were low or intermediate values. Then in all case, CSF orexin levels were recovered to normal level after treatment. Since AQP4 is highly expressed in the hypothalamic periventricular regions, an immune attack on AQP4 may be partially responsible for the bilateral and hypothalamic lesions and orexin deficiency in narcolepsy/EDS associated with autoimmune demyelinating diseases.

(2) We have further estimated the histamine in CSF of several neurological diseases such as multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). Average histamine value was low in PSP and CBD compared to the MSA. This may suggest that the hypersomnia symptom in PSP is more severe compared to the MSA.

研究分野：睡眠

キーワード：ナルコレプシー オレキシン アクアポリン4 ヒスタミン

## 1. 研究開始当初の背景

(1)(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、本態性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下が認められれば診断出来るとの国際診断基準(ICSD2, 2005)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。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多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の方が高頻度であることを明らかにしてきた(Nishino, 2005, Kanbayashi, 2009)。これらの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。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。最近になり、この分布がアクアポリン4(AQP4)の分布のパターンの一一致していることと、AQP4の抗体が以前に見ついている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に認められることが明らかになっている(Pittock, 2006)。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AQP4抗体が陽性である症例も見いだされている(Kanbayashi, 2009)。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、HLA-DR\*1501/DQB1\*0602の有無の検索を行い、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。

(2)(ヒスタミン) オレキシン神経の下位で働き覚醒の実行系の役割を担っているのがヒスタミン神経であることが明らかとなっている(Huang, 2001, Yamanaka, 2002)。これまで過眠症に関して髄液オレキシン測定に加えて、髄液ヒスタミン値をも継続的に測定してきた(Kanbayashi, Sleep2009)。オレキシン値はHLA-DR2陽性で脱力発作のあるナルコレプシーで特異的に低値であり、一方でヒスタミン値は過眠症状に依存的に低値であることを明らかにしている。またオレキシン値はリタリン等の投与にて影響を受けないが、髄液ヒスタミン値は高値になることを明らかにした。最近では視床下部病変による2次性の過眠症の報告も増えて来ている。

原因としては、上述の多発性硬化症(MS)の一部である視神経脊髄型(NMO)が多く、抗アクアポリン4(AQP4)抗体が陽性である場合が主である。またNMDAR抗体による2次性の過眠症も当科の関連施設で経験している。古典的には、頭蓋咽頭腫によるものの報告が多い。これまでの少数例の検討では、炎症性の疾患ではヒスタミン高値であるが、脱髄性の疾患では低値の傾向がある(Ito, Sleep2010)。より多くの2次性の症例において検討して、過眠症状が存在する場合にはヒスタミン低値であることが普遍的であるのか、否かの検討が必須である。

## 2. 研究の目的

(1)オレキシン神経が障害されるために起こる2次性の過眠症の病態を検討し、抗アクアポリン4抗体関連の疾患概念を確立する。  
(2)視床下部に病変がある2次性の過眠症での髄液ヒスタミン値を検討し、過眠症状の指標となり得るか検討する。

## 3. 研究の方法

(1)(2) 次性過眠症) 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する。該当疾患は3年間で多発性硬化症(MS)40例、NMO100例、ADEM20例、脳腫瘍20例、その他20例の計200例を目標としている。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)、オレキシン値(RIキットを購入し測定)、AQP4抗体(東北大、新潟大)などを総合的に検討する。秋田大学医学部附属病院だけでは、臨床例が少ないと考えられるので、秋田市近郊の病院で該当症例がある場合には、通常の施設では実施が難しい終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査を出張にて、主治医と共に施行する。国内の医療機関からも診断等の目的のために臨床経過の詳細と検体の送付を受けた場合には測定実験を行う。秋田大学に検査入院時にはクリニカルパスを用いて、効率的に検査を進める。

(2)(ヒスタミン)これまで研究で髄液ヒスタミン値が過眠症状に依存性に低値であることを明らかにした(Kanbayashi, Sleep2009)。DR2陽性で脱力発作のあるオレキシンが低値のナルコレプシーだけではなく、オレキシン値は正常である特発性過眠症、DR2陰性や脱力発作のないナルコレプシーでもヒスタミン値は有意に低値であった。過眠症状における状態感受性、状態特異性を確認し、診断の手段として確立するために、より多くの様々な疾患(Ito, Sleep2010)についての髄液ヒスタミン値の検討を行って来たが、2次性の過眠症では検討されていなかった。対象とする疾患は、神経疾患各種(神経炎症性疾患、神経免疫疾患、脱髄性疾患、脳血管

性疾患、神経変性疾患等)による2次性の過眠症である。症例数は計200程度を想定している。秋田大学医学部附属病院精神科の他に神経内科、小児神経科、秋田赤十字病院神経内科より髄液検体の提供を受ける。臨床経過、頭部CT/MRI所見、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査(MSLT)などを総合的に検討する。その他の各種の神経疾患についても可能な限り詳細な臨床データを検討する。

#### 4. 研究成果

(1)これまでに40例を検討している。いずれも過眠症状を呈していたが、情動脱力発作を呈した症例はいなかった。髄液オレキシンは低値が15名、中間値が25名であった。これら髄液オレキシン値は、免疫抑制療法後にもいずれも正常化した。間脳・視床下部と第四脳室周囲にはAQP4が高発現するため、この抗体を介した免疫学的機序による障害が生じ、同部位に存在するオレキシン神経も二次的に障害され、過眠症・ナルコレプシーを来している可能性が考えられた。稀にはあるがWernicke脳症において、間脳・視床下部周辺の両側性・左右対称性病変が生じることがある。そのような症例において、過眠症状を呈して、髄液オレキシンも測定限界以下の低値を示した症例を経験した。VB1の補充によって、画像所見と過眠症状とオレキシン値は徐々に改善を認めた。Wernicke脳症において認められる第3脳室周囲域の病変もAQP4に対するVB1不足によって起こりうるとの研究報告があり(Chan, 2004)、AQP4抗体関連により2次性の過眠症が起こる病態の1つであると考えられた。

(2)ヒスタミンに関しては、パーキンソン症候群に含まれる、MSA(多系統萎縮症:59例)、PSP(進行性核上性麻痺:4例)、CBD(大脳皮質基底核変性症:3例)を検討した。オレキシン値は199-345pg/mlと正常範囲内であったが、ヒスタミン値はMSAが平均で2600pg/mlであったのに比べて、PSPは351pg/ml、CBDは306pg/mlと低値であった。またオレキシン値とヒスタミン値に相関は認められなかった。MSAに比べるとPSPの過眠症状は強いことを反映している可能性を考えている。またシヌクレイノパチーであるMSAとタウオパチーであるPSP、CBDでの差異を認めており、パーキンソン症候群の中でも鑑別診断が困難である両群の鑑別検査の一助になる可能性を検討している。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, Yoshida T, Nishi C, Kawasaki A, Mori K, Kanbayashi T, Izumi M, Hishikawa Y, Nishino S, Shimizu T, Association between heart rate variability, blood pressure and autonomic activity in

cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep*. 2014 Jan 1;37(1):187-94. doi: 10.5665/sleep.3334. (査読有)  
Sato M, Sagawa Y, Hirai N, Sato S, Okuro M, Kumar S, Kanbayashi T, Shimizu T, Sakai N, Nishino S. Noninvasive detection of sleep/wake changes and cataplexy-like behaviors in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice across the disease onset. *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:744-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.08.004. (査読有)

Tokunaga J, Sato S, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Sato M, Sakai N, Nishino S, Shimizu T. (2013) SYMPATHETIC AND PARASYMPATHETIC CONTROL OF HEART RATE RESPONSE TO RESTRAINT STRESS DURING THE VULNERABLE PERIOD IN NEWBORN RATS. *Akita J. Med.*, 40 (2), 89-103. URL: <http://air.lib.akita-u.ac.jp/dspace/handle/10295/2339> (査読有)

佐川洋平, 神林崇 睡眠障害の基礎と臨床 中枢性過眠症候群 ナルコレプシー, *日本臨床*, 2013.71 巻, 363-369(査読無)

Chikahisa S, Kodama T, Soya A, Sagawa Y, Ishimaru Y, Sei H, Nishino S. Histamine from brain resident MAST cells promotes wakefulness and modulates behavioral states. *PLoS One*. 2013 Oct 18;8(10):e78434. doi: 10.1371/journal.pone.0078434 (査読有)

〔学会発表〕(計12件)

Y. Sagawa, M. Sato, S. Sato, A. Imanishi, T. Kanbayashi, T. Shimizu and S. Nishino, Noninvasive detection of sleep/wake changes in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice across the disease onset, 22nd Congress of The European Sleep Research Society(ESRS) held on 16-20 September 2014, Estonia, Tallinn  
Y. Sagawa, T. Kanbayashi, H. Kubota, Y. Hamada, A. Imanishi, M. Omokawa, T. Takahashi, N. Sakai, S. Nishino, T. Shimizu, Orexin levels in patients with Niemann-Pick type C and their response to Miglustat treatment, 22nd Congress of The European Sleep Research Society(ESRS) held on 16-20 September 2014, Estonia, Tallinn

佐川洋平、症候性ナルコレプシー総論、インフルエンザワクチン関連ナルコレプシー、日本睡眠学会第39回定期学術集会、2014年7月3日-4日、あわぎんホール、徳島県、徳島市

Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Inomata Y, Uemura-Ito S, Sato M, Takeshima M, Suzuki R, Nishino S, Shimizu T, CSF NEUROENDOCRINE REGULATORY PEPTIDE (NERP)-2 LEVELS ARE POSITIVELY CORRELATED WITH OREXIN (HYPOCRETIN) LEVELS. The 28th Annual Meeting of the APSS, 31 May-4 June 2014, Minneapolis, USA

Imanishi A, Kanbayashi T, Shimohata T, Sagawa Y, Takahashi Y, Suda H, Takahashi J, Kubota H, Kikuchi Y, Shimizu T, SYMPTOMATIC NARCOLEPSY AMONG INHERITED DISORDERS, SUCH AS NIEMANN-PICK TYPE C AND MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1, The 28th Annual Meeting of the APSS, 31 May-4 June 2014, Minneapolis, USA

Takahashi Y, Imanishi A, Tokunaga J, Sagawa Y, Takanashi M, Aburakawa Y, Hattori Y, Kanbayashi T, Shimizu T, THE INTERVENTION OF OREXIN SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE AND PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY WITH HYPERSOMNIA, The 28th Annual Meeting of the APSS, 31 May-4 June 2014, Minneapolis, USA

Suda H, Ito SU, Sagawa Y, Tokunaga J, Imanishi A, Takahashi Y, Takahashi J, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Shimizu T, RESIDUAL EFFECTS OF ESZOPICLONE ON DAYTIME ALERTNESS, PSYCHOMOTOR AND PHYSICAL PERFORMANCE, The 28th Annual Meeting of the APSS, 31 May-4 June 2014, Minneapolis, USA

Sato S, Nishijima T, Kanbayashi T, Endou F, Tokunaga J, Sagawa Y, Sakurai S, Shimizu T, Nishino S, DIFFERENTIATION OF CENTRAL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA BY FAST FOURIER TRANSFORM (FFT) ANALYSIS ON CARDIORESPIRATORY SIGNALS DETECTED BY A PIEZOELECTRIC SENSOR, The 28th Annual Meeting of the APSS, 31 May-4 June 2014, Minneapolis, USA

佐川洋平、今西彩、武村尊生、林由理子、神林崇、清水徹男、ナルコレプシー診断におけるオレキシン測定の有用性、日本睡眠学会第 38 回定期学術集会、2013 年 6 月 27 日-28 日、秋田キャッスルホテル、秋田県、秋田市

佐川洋平、有井潤子、佐藤紳一、西野精治、発症前後のナルコレプシーモデルマウスにおける非侵襲的睡眠解析、日本睡眠学会第 38 回定期学術集会、2013 年 6 月 27 日-28 日、秋田キャッスルホテル、秋田県、秋田市

佐川洋平、酒井紀彰、近久幸子、佐藤雅俊、千葉伸太郎、山本潤希、神林崇、清水徹男、西野精治、ナルコレプシーマウスにおけるプロスタグランジン DP1 受容

体アンタゴニスト ONO-4127 の覚醒促進効果、日本睡眠学会第 38 回定期学術集会、2013 年 6 月 27 日-28 日、秋田キャッスルホテル、秋田県、秋田市

久保田弘樹、今西彩、矢野珠巨、佐川洋平、神林崇、高橋勉、清水徹男、視神経脊髄炎(NMO)におけるオレキシン値の関連性の解析、日本睡眠学会第 38 回定期学術集会、2013 年 6 月 27 日-28 日、秋田キャッスルホテル、秋田県、秋田市

Kanbayashi T, Sagawa Y, Imanishi A, Takahashi Y, Suda H, Takahashi J, Tokunaga J, Sato M, Sato S, Shimizu T, CSF QRFP CONCENTRATIONS IN NARCOLEPSY, NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC DISORDERS, The 27th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 1-5 June 2013, Baltimore, USA

〔図書〕(計 1 件)

Kanbayashi T, Imanishi A, Ohmori Y, Sagawa Y, Takahashi Y, Omokawa M, Sato M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. Symptomatic narcolepsy or hypersomnia, with and without hypocretin (orexin) deficiency. Narcolepsy, 2nd Edition: A Clinical Guide, 2015 (in press)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

佐川洋平 (SAGAWA YOHEI)

秋田大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10637565

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：