

平成 27 年 6 月 23 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：25860986

研究課題名(和文) むずむず脚・周期性四肢運動障害の合併が多いナルコレプシーでの脳内鉄代謝の検討

研究課題名(英文) Evaluation of CSF ferritin, transferrin and iron in patients with orexin deficient narcolepsy

研究代表者

菊池 結花 (Kikuchi, Yuka)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：20534093

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)：ナルコレプシーでは髄液中のトランスフェリン(TF)と鉄イオン(Fe)が有意に高値であり、鉄代謝が昂進している可能性がある。周期性四肢運動の数とTF値の相関がある($r=0.61$, $p=0.045$)。フェリチンとTFの値に相関があることが判明している($r=0.51$, $p=0.038$)。Feと%BMIにも相関が認められた($r=0.63$, $p=0.02$)。この結果については、栄養状態が良いと想定される%BMIが高値の人ほど、Feも高値であると考えていたが、パーキンソン病で睡眠障害の有無での比較検討をした報告で、同様に睡眠障害群で髄液のTFとFeが有意に高値であり、睡眠障害に特有の可能性を考えている。

研究成果の概要(英文)：Periodic leg movements during sleep (PLMS) are often associated with restless legs syndrome (RLS). PLMS is also reported in narcoleptic patients. Since altered dopaminergic neurotransmissions are suggested in both diseases and iron is a co-factor for dopamine synthesis, we evaluated CSF ferritin, transferrin and iron in patients with orexin deficient narcolepsy. Patients with orexin deficient narcolepsy had higher CSF transferrin and iron levels compared to control subjects. There was no difference in CSF ferritin levels between the two groups. As seen in RLS subjects, an increase in transferrin was observed in narcoleptic subjects. However, normal ferritin and increased iron levels in these subjects may possibly suggest a dysregulation of iron metabolites in narcolepsy. It is not known if these findings are direct or indirect to orexin deficiency, and whether or not this contributes to the high incidence of PLMS in narcolepsy.

研究分野：精神医学、睡眠障害

キーワード：ナルコレプシー むずむず脚症候群 周期性四肢運動障害 鉄代謝

むずむず脚・周期性四肢運動障害の合併が多いナルコレプシーでの脳内鉄代謝の検討に関する研究

1. 研究開始当初の背景

むずむず脚症候群 (restless legs syndrome: 以下 RLS) とは“足がむずむずして落ち着かない状態”と表現される極めて不快な下肢の異常感覚が、夜間安静時に出現するために入眠困難型の睡眠障害を呈する特異な病態である(水野 2006)。周期性四肢運動障害 (periodic limb movement disorder: 以下 PLMD) とは下肢の周期的な不随意運動 (periodic leg movement: 以下 PLM) が睡眠中に反復持続することによって生じる内在因性睡眠障害である。RLS 患者の多くが PLM を合併しており、共にドーパミン作動薬が治療上有効であることから、両者は類似の病態機序を有すると考えられている。

また一般人口では PLM の有病率は 5% と言われているが、ナルコレプシーでは 25-50% と非常に高率に認められる。加えて RLS/PLM では脳内の鉄イオン (Fe) の減少が原因のひとつであり、髄液中のフェリチン (FER) が低値でトランスフェリン (TFE) が高値と報告されている。RLS と同様にナルコレプシーでもドーパミンの神経伝達の異常が知られており (Okura 2004)、鉄イオン (Fe) は前述の様にドーパミン神経の代謝の補助因子でもある。今回 PLM の合併の多いナルコレプシーでの、鉄代謝の変化を調べるためオレキシン欠損のナルコレプシー患者の CSF でフェリチン (FER)、トランスフェリン (TFE)、鉄イオン (Fe) の測定を検討している。現在までの予備的な研究では、RLS ではフェリチン (FER) と鉄イオン (Fe) が低値であるのに対して、ナルコレプシーではトランスフェリン (TFE) と鉄イオン (Fe) むしろ高値と乖離した結果が得られつつある。

2. 研究の目的

むずむず脚・周期性四肢運動障害の合併が多いナルコレプシーでの脳内鉄代謝の検討。

3. 研究の方法

対象は 2 年間で (i) 脱力発作のあるナルコレプシーと (ii) 脱力発作のないナルコレプシーの計 100 名と対照群として特発性過眠症の約 50 名である。ナルコレプシーの診断確定のための入院時に RLS の臨床評価と夜間睡眠脳波検査にて PLMS の重症度を判定する。血液生化学検査に加えて HLA-DNA タイピングの判定をする。血液中と髄液中の FER、TFE、Fe も測定し、鉄代謝の指標とする。脱力発作をとまなうナルコレプシーと伴わないナルコレプシーで、血液中と髄液中の FER、TFE、Fe を測定すると共に、オレキシン値も測定して、その有無によって上記の 2 群のナルコレプシーをさらにオレキシン脱落型と非脱落型の 2 群に分けて、計 4 群にて詳細に検討す

る予定である。

4. 研究成果

これまでに検討により、むずむず脚症候群 (RLS) とは異なり、NA では髄液中のトランスフェリン (TF) と鉄イオン (Fe) が有意に高値であり、鉄代謝が昂進している可能性も考えられる。この所見は OX 神経の脱落による 1 次的なものか、ドーパミン代謝の昂進の代償等による 2 次的なものであるのかは不明である。NA では周期性四肢運動障害が高率にみられるが、治療薬への反応も RLS とは異なるとされ、鉄代謝の病態生理と合わせて、病態は異なると考えられた。現在は詳細な検討を行っている途中であるが、周期性四肢運動の数 (PLMS index) と TF の値に相関があることが判明している ($r=0.6$, $p=0.04$)。次いで、フェリチンと TF の値に正の相関があることが判明している ($r=0.51$, $p=0.04$)。Fe と年齢と性別で標準化した % BMI にも相関が認められた ($r=0.63$, $p=0.02$)。栄養状態が良いと想定される % BMI が高値の人ほど、Fe も高値であるのではないかと当初は考えていた。しかし最近のパーキンソン病の中で睡眠障害のある群と無い群の比較検討をした報告では (Yu, 2013)、我々と同様に睡眠障害のある群では、髄液中の TF と Fe が有意に高値であり、睡眠障害に特有である可能性を考えている。

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 8 件)

- 1) Intermediate decline of cerebrospinal fluid orexine (hypocretine) level and significant obesity in Prader-Willi syndrome patients compared with Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Omokawa M, Ayabe T, Kanbayashi T, Imanishi A, Omori Y, Tsutsui K, Takahashi J, Takahashi Y, Kikuchi Y, Narita E, Sato M, Kubota H, Noguchi A, Takahashi T, Shimizu T. SLEEP, Volume 38, 2015, A284. 査読有
- 2) Clozapine-induced seizures, electro-encephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Shimizu K, Kanbayashi T, Shimizu T. Neuropsychiatric Disease and Treatment. Volume 10, p1973-1978, 2014. doi: 10.2147/NDT.S69784. eCollection 2014. PubMed PMID: 25342906; PubMed Central PMCID: PMC4206387. 査読有
- 3) Clozapine Administration and the Risk of Drug-Related Pure Red Cell Aplasia: A Novel Case Report. Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. J Clin Psychopharmacol. Oct 6, 2014. 査読有

4) Symptomatic narcolepsy among inherited disorders, such as Niemann-Pick type C and myotonic dystrophy type 1. Imanishi A, Kanbayashi T, Shimohata T, Sagawa Y, Takahashi Y, Suda H, Takahashi J, Kubota H, Kikuchi Y, Shimizu T. Sleep, Volume 37, Abstract Supplement A232, 2014. doi: 10.1097/JCP.000000000000227. PubMed PMID: 25289460. 査読有

5) Residual effects of eszopiclone on daytime alertness, psychomotor and physical performance. Suda H, Ito SU, Sagawa Y, Takahashi J, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Sleep, Volume 37, Abstract Supplement A356, 2014. 査読有

6) Anti-NMDA-receptor antibody detected in limbic encephalitis, schizophrenia and narcolepsy with psychotic symptoms. Takashi Kanbayashi, Kou Tsutsui, Keiko Tanaka, Akane Mori, Ayalmanishi, Yohei Sagawa, Yuka Kikuchi, Eriko Narita, Seiji Nishino, Tetsuo Shimizu. Schizophrenia Research, Volume 153, Supplement 1, S35, 2014. 査読有

7) オレキシン欠損のナルコレプシーでの髄液鉄イオンとトランスフェリンの増加
今西 彩, 佐川 洋平, 須田 秀可, 高橋 淳, 高橋 祐哉, 筒井 幸, 佐藤 伸一, 上村 佐知子, 久保田 弘樹, 菊池 結花, 佐々木 倫子, 瀬尾 東伸, 佐藤 亘, 小野 太輔, 鎮西 祐美, 嵯峨 佑史, 神林 崇, 西野 精治, 清水 徹男 不眠研究(1881-4468)2014 巻 Page39(2014.10) 査読無

8) Clozapine-induced cardiomyopathy: a first case in Japan. Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Shimizu K, Kanbayashi T, Shimizu T. Schizophr Res. Nov; 150 (2-3):586-7.2013. doi:10.1016/j.schres.2013.08.032. Epub 2013 Sep 8. PubMed PMID: 24025697. 査読有

[学会発表](計9件)

1. EEG abnormalities, and clinical response in Japanese patients with schizophrenia. Yuka Kikuchi, Wataru Sato, Keiichiro Ataka, Yuki Omori, Kiwamu Yagisawa, Takashi Kanbayashi, Tetsuo Shimizu. 4th SIRS (Schizophrenia International Research Society Conference). 5th-9th, April 2014. Florence, Italy.

2. Anti-NMDA-receptor antibody detected in limbic encephalitis, schizophrenia and narcolepsy with psychotic symptoms. Takashi Kanbayashi, Kou Tsutsui, Keiko Tanaka, Akane Mori, Aya Imanishi, Yohei Sagawa, Yuka Kikuchi, etc. 4th Schizophrenia International Research

Society Conference, 5-9 April, 2014, Florence, Italy

3. Seizures, EEG abnormalities, and clinical response during clozapine therapy in Japanese patients with schizophrenia. Yuka Kikuchi, Keiichiro Ataka, Kiwamu Yagisawa, Yuki Omori, Takashi Kanbayashi, Tetsuo Shimizu, CINP, July, p62, 2014. 29th CINP (The International College of Neuropsychopharmacology) World congress of neuropsychopharmacology. 22th-26, June 2014, Vancouver, Canada.

4. Aripiprazole for the treatment of psychotic symptoms in patients with Lewy bodies: A case series. Yuka Kikuchi, Michiki Sasaki, Tatsuo Shimomura, Takashi Kanbayashi, Tetsuo Shimizu, CINP, July, p62, 2014.

5. ワークショップ, クロザピンの臨床. 諏訪太郎, 仲谷佳高, 西口昌樹, 菊池結花, 村上優, 榎本哲郎, 長谷川大輔, 伊豫雅臣, 橋本亮太. 日本総合病院精神医学会総会, 京都 2013.

6. Estimation of CSF histamine in the patients with various atypical parkinsonian disorders. T. Kanbayashi, A. Imanishi, K. Yasui, T. Kodama, T. Nomura, E. Narita, Y. Kikuchi, Y. Sagawa, R. Aizawa, M. Sato, J. Tokunaga, S. Sato, K. Tsutsui, Y. Takahashi, J. Takahashi, H. Suda, T. Shimizu. Society for Neuroscience Meeting, San Diego, CA, USA, Nov 2013

7. 第110回日本精神神経学会学術総会. 2014年6月26-28日パシフィコ横浜. 横浜市, 神奈川県治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンによるけいれん発作・脳波異常発現と臨床成績の関連についての検討. 菊池結花, 佐藤亘, 安宅慶一郎, 八木澤究, 大森佑貴, 神林崇, 清水徹男.

8. クロザピン使用中の患者に多発性硬化症の合併が判明した一例. 佐藤亘, 菊池結花, 瀬尾東伸, 金子孝太, 清水和美, 大森佑貴, 神林崇, 清水徹男.

9. クロザピン開始後に好中球減少症を認めた2症例. 佐藤亘, 菊池結花, 安宅慶一郎, 八木澤究, 大森佑貴, 神林崇, 清水徹男. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014年11月20日-22日, 名古屋国際会議場. 名古屋市, 愛知県.

[図書](計1件)

クロザピン100のQ&A, 藤井康雄, 村上優, 来住由樹, 榎本哲郎, 菊池結花. p184-185, p222-224, p225-226, 星和書店, 2013.

〔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：
出願年月日：
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

菊池 結花 (Kikuchi Yuka)

秋田大学 医学部 助教

研究者番号：20534093

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：