

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860676

研究課題名(和文) FMT-PETによる線条体機能の解析

研究課題名(英文) FMT-PET analysis for the function of striatum

研究代表者

小野 さやか (Ono, Sayaka)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：10438640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Parkinson病(PD)における芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)活性の病態と、AADC遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルスベクターを被殻に注入した遺伝子治療の効果と、AADCトレーサーの6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT)を使用したpositron emission tomography (PET)により解析した。PDでは初期から被殻背外側部のFMT集積が低下し、発症3年以上は被殻全域で低下していた。尾状核と側坐核の集積は比較的保たれていた。すくみ足重症度は青斑核FMT集積の低下と相関していた。遺伝子治療後から被殻のFMT集積が増加し5年後にも持続していた。

研究成果の概要(英文)：In Parkinson's disease (PD), activity of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) decreases to 5-20% of the normal level when motor symptoms become apparent. Using PET with the AADC tracer, 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT), we studied the relationship between the severity of motor symptoms and AADC activity. We also evaluated the transgene expression in a clinical study of AADC gene therapy. In PD, the FMT uptake was decreased in the posterior putamen regardless of predominant motor symptoms and disease duration. The uptake in the anterior and middle putamen was also decreased 3 years after the onset. The FMT uptake in the caudate nucleus and the nucleus accumbens was relatively preserved. The severity of freezing of gait correlated with the decrease in the FMT uptake in the locus coeruleus. In gene therapy, the increase in FMT uptake persisted in the putamen 5 years after gene delivery.

研究分野：医歯薬学

キーワード：パーキンソン病 ドパミン AADC 遺伝子治療 青斑核 Freezing of gait ノルアドレナリン

1. 研究開始当初の背景

(1) Parkinson 病 (以下 PD) は、黒質腹外側部から背側線条体 (被殻と尾状核) に投射するドパミン神経細胞の変性とそれに伴う線条体のドパミン機能障害を特徴とする。尾状核は大脳皮質の連合野と広く結合していることから認知機能と関連し、被殻は主に大脳皮質の補足運動野と線維連絡することから運動機能に關与すると考えられている。また、中脳腹側被蓋野から側坐核を含む腹側線条体に投射する系は歩行調節や報酬系に關連するとされている。しかし、線条体の各部位個別のドパミン機能と症状との関係は不明な点が多い。

(2) 申請者らは進行した PD 患者を対象として被殻内に芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 AADC 遺伝子を導入する遺伝子治療の臨床試験を実施してきた。その際に、導入した AADC 遺伝子の発現を経時的に定量評価するため AADC のトレーサーである 6-¹⁸F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT) を使用した positron emission tomography (PET) 計測法を確立した。

(3) 青斑核ノルアドレナリン神経のノルアドレナリン、縫線核セロトニン神経のセロトニンの生合成にも AADC が必須である。ノルアドレナリンはすくみ足との関連も以前から考えられている。

(4) AADC 欠損症患者は遺伝子変異により AADC 活性が著明に低下しており、生後まもなくより眼球回転発作、ジストニアなどが出現し重篤な精神神経発達障害を来す。近年、AADC 遺伝子を発現させる遺伝子治療が開発され、当施設においても臨床治験を実施した。

2. 研究の目的

(1) 線条体のドパミン機能が低下した PD 患者を対象として、FMT を使用した高解像度の PET 計測と神経心理学的検査を実施し、皮質下性認知機能障害における尾状核の役割を

明らかにする。反復性常同行動・薬物渴望・病的賭博・強迫的購買・性欲亢進などの衝動制御障害と歩行障害 (すくみ) における側坐核・青斑核を始めとした脳内諸核の機能を明らかにする。線条体各部位の FMT 集積を個別に解析し、神経心理学的な障害要素の評価と組み合わせることにより尾状核に特徴的な認知機能障害を抽出し非運動症状の発現機構の解明を目指す。

(2) 進行期の PD 患者に対し両側被殻に AADC 遺伝子治療を実施、治療前後の AADC 遺伝子の発現を定量評価し治療効果の判定、経時変化、臨床症状との関連について検討する。

(3) AADC 欠損症患者に対し遺伝子治療の臨床試験が開始され、AADC 遺伝子の発現を経時的に定量評価し治療効果判定を行う。

3. 研究の方法

(1) 病期の異なる多数の PD 患者を対象として FMT-PET 計測を実施した。尾状核・被殻・側坐核・青斑核・縫線核の個別の AADC 活性を PMOD (PET Technology 社) 及び独自に開発した関心領域設定ソフトウェアを使用し解析した。認知機能は、MoCA、ハノイの塔課題、RAVLT (聴覚性言語性記憶検査)、時計描画試験、stroop 試験、カード分類試験などの神経心理検査を使用して、遂行・記憶・言語・視覚構成・意欲の各要素別に詳細に評価した。衝動制御障害は、MDS-UPDRS・QUIP などの質問様式を使用した。

(2) 特発性 PD 患者で Mini Mental State Examination (MMSE) 28 点、29 点の失点例と 30 点満点の合計 26 人を対象とした。AADC のトレーサーである 6-¹⁸F]fluoro-L-m-tyrosine (FMT) を使用して PET 計測を行い、線条体の FMT 集積と MMSE の失点項目との関連を解析した。

(3) 歩行障害は、MDS-UPDRS と FOGQ を使用してすくみのある症例を抽出した。特発性

PD40名を対象としFMT-PET計測を実施した。尾状核・被殻・側坐核・青斑核・縫線核の個別のAADC活性をPMOD及び独自に開発した関心領域設定ソフトウェアを使用し解析した。各部位の集積とFOGQとの関連を検討した。

(4) FMT-PETにより被殻の集積低下のある遺伝子治療候補者を選定した。遺伝子治療では、両側被殻にAADC遺伝子を発現するAAVベクターを注入し、治療前と遺伝子導入5年後までのFMT集積を経時的に評価した。

(5) AADC欠損症の患児を対照としFMT-PET解析によりAADC活性を評価した。遺伝子治療では、両側被殻にAADC遺伝子を発現するAAVベクターを注入し、治療前と6ヶ月後までのFMT集積を経時的に評価した。

4. 研究成果

(1) PDでは初期から被殻背外側部の集積低下が認められ、発症3年以降は被殻全域で低下していた。尾状核・側坐核の集積は被殻に比べ保たれていた。

(2) PDでは、認知機能検査において遅延再生とSerial 7が初期に低下しやすく、遅延再生障害では尾状核を含めた線条体のAADC活性低下がより明らかであった。

(3) すくみ足の重症度は青斑核のFMT集積の低下と関連していた。

(4) PDの遺伝子治療では、治療後から注入部位に一致して被殻のFMT集積が増加し5年後にも持続していた。被殻への遺伝子導入のみで運動症状に改善しており、運動の遂行においては被殻の役割が大きいと考えられる。

(5) AADC欠損症ではほとんどFMT集積が認められない。遺伝子治療後、被殻の広範な領域でFMT集積が増加し、AADC遺伝子が発現していると考えられる。臨床的に眼球状転発作の軽減や運動機能の改善が認められ、本疾患の新規治療として期待できる。FMT-PETを用いたin vivo解析はAADC遺伝子治療の評

価に有用である。

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4件)

(1) Sayaka Asari-Ono, Toshihiko Sato and Shin-ichi Muramatsu, Freezing of Gait in Parkinson's Disease Is Associated with Reduced 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosine Uptake in the Locus Coeruleus, Parkinson's Disease, 査読有, Vol.2016; 2016:5430920. DOI:10.1155/2016/5430920.

(2) 小野(浅利)さやか, 藤本健一, 佐藤俊彦, 村松慎一, FMT-PETによるParkinson病の病態解析, 機能的脳神経外科, 査読有, Vol.54, 2015, pp.23-27.

(3) 村松慎一, 小野さやか, 遺伝子治療と再生医療, 難病と在宅ケア, 査読有, 2014年7月号パーキンソン病講座, pp.56-59.

(4) Sayaka Ono, Yuko Nara, Toshihiko Sato and Shin-ichi Muramatsu, FMT-PET for the Early Diagnosis of Parkinson's Disease, J Neurol Disord, 査読有, 2014,2:6, DOI:10.4172/2329-6895.100i104

[学会発表](計7件)

(1) 小野さやか, FMT-PETによるParkinson病の病態評価, 第52回記念日本臨床生理学会, 2015年11月1日, 埼玉県さいたま市.

(2) 小野(浅利) さやか, AADC欠損症のFMT-PET解析, 第9回パーキンソン病・運動

障害疾患コンgres ,2015 年 10 月 16 日, 東京都・品川区 .

(3)小野さやか, パーキンソン病における軽度認知機能障害と線条体 AADC 機能解析, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 23 日, 新潟県・新潟市 .

(4)小野さやか, FMT-PET による Parkinson 病の病態解析, 第 54 回日本定位・機能神経外科学会, 東京都・千代田区, 2015 年 1 月 17 日 .

(5)小野さやか, FMT-PET によるパーキンソン病のすくみ足の病態解析, 第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都・京都市, 2014 年 10 月 4 日 .

(6)小野さやか, パーキンソン病(PD)の遺伝子治療 5 年間の AADC 活性機能評価, 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡県・博多市, 2014 年 5 月 23 日 .

(7)小野さやか, FMT-PET によるパーキンソン病の病態解析, カテコールアミンと神経疾患研究会 2014 ,東京都・品川区 2014 年 4 月 19 日 .

〔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

小野 さやか (ONO, Sayaka)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 10438640

(2)研究分担者

空欄 ()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :