

令和元年6月10日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10358

研究課題名(和文)パーキンソン氏病サルモデルの粗大運動と微細運動に対するDBSのPETを用いた研究

研究課題名(英文)The efficacy of deep brain stimulation on gross motor and precise finger motor in monkey Parkinson's disease models, a PET study

研究代表者

浅川 哲也 (Asakawa, Tetsuya)

浜松医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：00469917

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要：

(1)我々は提案した行動判定テストによるOMS原則[Oはobjectification(客観化)、Mはmulti-purpose(多目的化)、Sはsimplification(簡単化)]を活用し、小児のmovement disorders (PMDs)における行動判定テストのreview論文及び最新のIT技術を利用し、新規の行動判定テストについての論文を発表した。(2)分子イメージング研究のデータの解析は終了し、論文を作成中。(3)患者と動物の微細運動と粗大運動の研究を行っている。患者の部分データを論文発表できた。現在、同時にサルと人間の粗大運動と微細運動のデータ解析を進行中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はサルPDモデル用の微細運動を計測できるGripping test (GT)を開発できた。この行動判定テストと分子イメージング技術を活用して、PD状態でのSTN-DBSにおける効果発現に関わる神経回路を同定し、粗大運動と微細運動の制御の神経回路の差異の解明できる。更にこの結果を受けて、微細運動の治療効果は粗大運動より弱い原因を究明し、臨床的に微細運動障害に対する最適なDBSターゲットとパラメーターを決定する方法を確立する。これらの成果は、現在行われているSTN-DBS治療に対してより効果的な刺激法に関する知見を提供し、治療ガイドラインの作成の際に有用となり得る。

研究成果の概要(英文)：We believe the principles of objectification, multi-purpose and simplification (OMS) will be the trend in future experimental design for behavioral assessments in the PD subjects. Based on the principles of OMS, we published many articles regarding the behavioral tests on movement disorders in Children and the behavioral tests using the newest IT techniques, such as wearable sensors, virtual reality (VR) and augmented reality (AR) technologies and robot assistant technology. We finished developing a new gripping test (GT) for measuring the precise finger motor for PD monkey model and human patients. The efficacy of deep brain stimulation for the precise finger motor was verified using GT and molecular image studies (positron emission tomography PET studies). Now we are analyzing these PET data.

研究分野：脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 脳深部電気刺激術 粗大運動 微細運動 サルモデル 分子イメージング研究 PET 神経回路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

STN-DBS は PD サルモデルにおいて粗大運動への治療効果があるが、微細運動への治療効果は極小であることを示唆している。この現象の機序は不明であるが、おそらく粗大運動と微細運動の制御の神経回路に違いがあるためではないかと推測される。我々の臨床経験より、PD 患者において STN-DBS による微細運動の改善は限定的であり、指先の微細運動ができなくなった PD 患者では、例えばお箸を使えない、字が書けない等の問題が生じ、生活の質は著しく低下する。このため、より良い治療効果を得るためには STN-DBS に関する微細運動の神経回路を究明することが緊急の課題である。

2. 研究の目的

パーキンソン氏病の外科的治療に視床下核 (STN) への脳深部電気刺激療法 (DBS) が行われているが、その微細運動への治療効果に関しては未だ異論が多い。我々はこれまでに、サルの微細運動を計測するために Gripping test (GT) を開発した。本研究では in vivo イメージング手法である positron emission tomography (PET) 計測により、PD サルモデルの粗大運動と微細運動について、脳内の賦活領域と賦活の大きさの差異を調べ、今まで未検討であった STN-DBS の微細運動に対する効果と関連する神経回路を明らかにする。また STN-DBS 治療法における微細運動と粗大運動のそれぞれにおける至適刺激パラメータを確定し、その病態生理学的意義を検証するとともに、臨床への還元を目指す。

3. 研究の方法

本研究は三ヶ年の研究計画で行う。1 年目は PET 測定を円滑に進められるように、次のような準備を行う。まず 2 頭の新規 PD サルモデルを作成して、これらのサルモデルに粗大運動計測のための FRT と微細運動計測のための GP を訓練する。次に STN-DBS 術を実施し、DBS 下運動パフォーマンスを確認する。また無麻酔下での PET 計測を行うため、各種の準備を行う (モンキーチェアに固定訓練、ヘッドホルダを取り付け)。2 年目は FRT と GT を実施中の DBS 前後における脳の循環代謝の変化を観察するため、4 頭 (新規 2 頭と既存 2 頭) のサルモデルにつき $H_2^{15}O$ -PET と FDG-PET を行って、賦活される神経回路を観察する。

4. 研究成果

(1) 新規パーキンソン氏病 (PD) モデルサル (動脈投与) の作成に成功し、サル PD モデル用の微細運動を計測できる Gripping test (GT) を開発できた。この新規判定テストを用い、簡単にサルの微細運動を計測可能である (図 1)

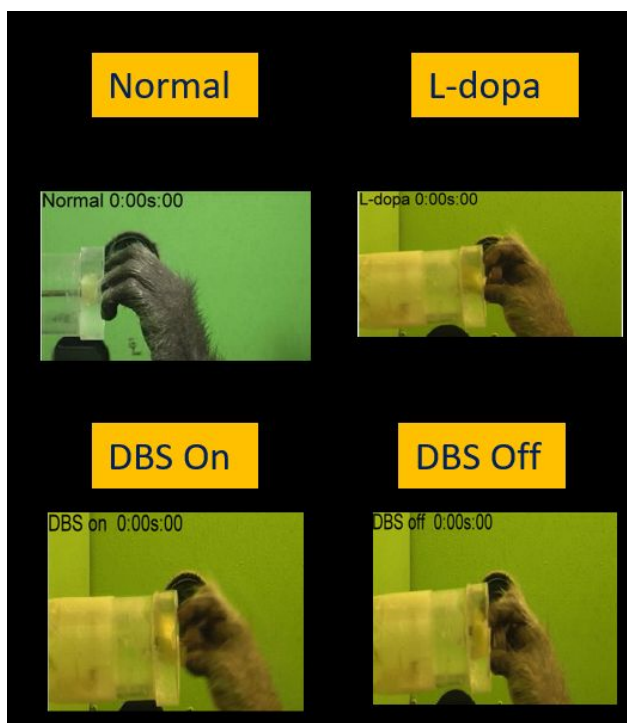


図 1 :
新規開発できた Gripping test
(GT)

(2) 人間患者に使える Gripping test (GT) の開発を行なう。

(3) PET 計測の結果ですが、 $H_2^{15}O$ -PET で、片側高頻度 (145Hz) の STN-DBS では、刺激側の補足運動野、上前頭回、視床及び対側の小脳皮質を賦活した。更に、データ解析で、有効な電気刺激 (145Hz) と Sham 電気刺激 (30Hz) を比較した。結果は、片側の電気刺激では両側の前額葉皮質、運動前野の背側部と腹側部を賦活された (図 2)。これらの結果は、片側の刺激で、両側の視床下核 - GPI/SNr - 視床 - 前額葉皮質という神経回路が存在していることを示唆している。詳しい回路の検証は次の研究で確認する。

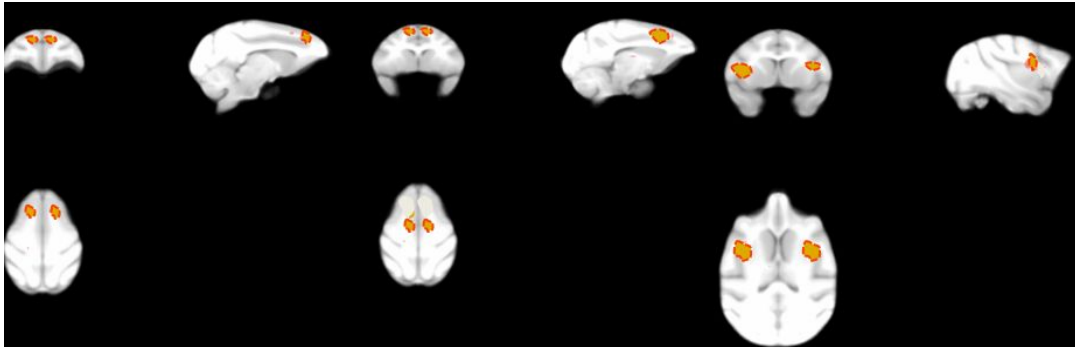


図 2

有効な DBS により賦活される脳のエリアでデータ解析した、有効な電気刺激 145Hz - Sham 電気刺激 30Hz。

(4) 次の研究で、最新 IT 技術を使用した、新規行動判定テストを開発中 (図 3)

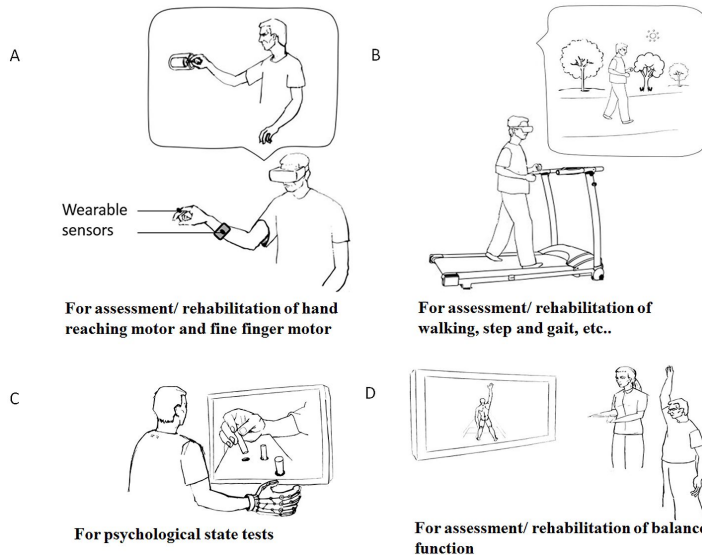


図 3

最新の AR、VR 技術で、新規行動判定テストを開発すること (Asakawa et al 2019)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 25 件)

1. Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Koizumi S, Saitoh O, Namba H: The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015, 55:416-421.
2. Wang L, Zhang Y, Asakawa T, Li W, Han S, Li Q, Xiao B, Namba H, Lu C, Dong Q: Neuroprotective effect of neuroserpin in oxygen-glucose deprivation- and reoxygenation-treated rat astrocytes in vitro. *PLoS One* 2015, 10:e0123932.
3. Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, Nozaki T, Hong Z, Yang Y, Hua F, Ding G, Chao D, Fenoy AJ, et al: Animal behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2016, 65:63-94.
4. Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, Nozaki T, Kobayashi S, Hong Z, Suzuki K, Mori N, Yang Y, Hua F, et al: Human behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2016, 68:741-772.

5. Mundalil Vasu M, Anitha A, Takahashi T, Thanseem I, Iwata K, [Asakawa T](#), Suzuki K: Fluoxetine Increases the Expression of miR-572 and miR-663a in Human Neuroblastoma Cell Lines. *PLoS One* 2016, 11:e0164425.
6. Tang Y, Han S, [Asakawa T](#), Luo Y, Han X, Xiao B, Dong Q, Wang L: Effects of intracerebral hemorrhage on 5-hydroxymethylcytosine modification in mouse brains. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 12:617-624.
7. Yang X, [Asakawa T](#), Han S, Liu L, Li W, Wu W, Luo Y, Cao W, Cheng X, Xiao B, et al: Neuroserpin Protects Rat Neurons and Microglia-Mediated Inflammatory Response Against Oxygen-Glucose Deprivation- and Reoxygenation Treatments in an In Vitro Study. *Cell Physiol Biochem* 2016, 38:1472-1482.
8. [Asakawa T](#), Zong L, Wang L, Xia Y, Namba H: Unmet challenges for rehabilitation after stroke in China. *Lancet* 2017, 390:121-122.
9. Fang H, Liang J, Hong Z, [Sugiyama K](#), Nozaki T, Kobayashi S, Sameshima T, Namba H, [Asakawa T](#): Psychometric evaluation of the Chinese version of the revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire concerning pain management in Chinese orthopedic patients. *PLoS One* 2017, 12:e0178268.
10. Fang H, Lin X, Zhang J, Hong Z, [Sugiyama K](#), Nozaki T, Sameshima T, Kobayashi S, Namba H, [Asakawa T](#): Multifaceted interventions for improving spontaneous reporting of adverse drug reactions in a general hospital in China. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017, 18:49.
11. Li W, [Asakawa T](#), Han S, Xiao B, Namba H, Lu C, Dong Q, Wang L: Neuroprotective effect of neuroserpin in non-tPA-induced intracerebral hemorrhage mouse models. *BMC Neurol* 2017, 17:196.
12. Wang G, Guo S, Xiao H, Zong L, [Asakawa T](#), Abe M, Hu W, Ji J: Remarkably different results between two studies from North America on genomic mutations and sensitivity to DNA demethylating agents for myelodysplastic syndromes. *Chin J Cancer Res* 2017, 29:587-588.
13. Wu W, [Asakawa T](#), Yang Q, Zhao J, Lu L, Luo Y, Gong P, Han S, Li W, Namba H, Wang L: Effects of neuroserpin on clinical outcomes and inflammatory markers in Chinese patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2017, 39:862-868.
14. Zheng J, [Asakawa T](#), Chen Y, Zheng Z, Chen B, Lin M, Liu T, Hu J: Synergistic Effect of Baicalin and Adriamycin in Resistant HL-60/ADM Leukaemia Cells. *Cell Physiol Biochem* 2017, 43:419-430.
15. [Asakawa T](#), [Sugiyama K](#), Nozaki T, Sameshima T, Kobayashi S, Wang L, Hong Z, Chen SJ, Li CD, Ding D, Namba H: Current behavioral assessments of movement disorders in children. *CNS Neurosci Ther* 2018, 24:863-875.
16. Chen SW, Cai LD, [Asakawa T](#), Zhou GQ, Wei Y, Qi BZ, Ling ZY, Wu HQ, Xu J, Liu SW: The Role of Angle in the Evaluation of Ablation Accuracy in Pulmonary Vein Isolation Navigated by Image Integration. *Heart Surg Forum* 2018, 21:E438-E442.
17. Jiang F, Yang T, Yin H, Guo Y, Namba H, Sun Z, [Asakawa T](#): Evidence for the Use of Acupuncture in Treating Parkinson's Disease: Update of Information From the Past 5 Years, a Mini Review of the Literature. *Front Neurol* 2018, 9:596.
18. Li S, Huang M, Chen Q, Li S, Wang X, Lin J, Zhong G, Lin P, [Asakawa T](#): Confirming the Effects of Qinghuayin against Chronic Atrophic Gastritis and a Preliminary Observation of the Involved Inflammatory Signaling Pathways: An In Vivo Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018, 2018:4905089.
19. Liang W, Li X, Li G, Hu L, Ding S, Kang J, Shen J, Li C, [Asakawa T](#): Sirt1/Foxo Axis Plays a Crucial Role in the Mechanisms of Therapeutic Effects of Erzhi Pill in Ovariectomized Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018, 2018:9210490.
20. Nozaki T, [Asakawa T](#), [Sugiyama K](#), Koda Y, Shimoda A, Mizushima T, Sameshima T, Namba H: Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Upper Limb Dexterity in Patients with Parkinson Disease. *World Neurosurg* 2018, 115:e206-e217.
21. [Sugiyama K](#), Nozaki T, [Asakawa T](#), Sameshima T, Koizumi S, Hiramatsu H, Namba H: Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive-compulsive Disorder: The International and Japanese Situation/Scenario. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018, 58:369-376.
22. Tan S, Chen P, Ji J, Guo S, Yu D, [Asakawa T](#), Zhou Y, Abe M, Zong L: Genomic Subtypes of GISTs for Stratifying Patient Response to Sunitinib following Imatinib Resistance: A Pooled Analysis and Systematic Review. *Dis Markers* 2018, 2018:1368617.
23. [Asakawa T](#), [Sugiyama K](#), Nozaki T, Sameshima T, Kobayashi S, Wang L, Hong Z, Chen S, Li C, Namba H: Can the Latest Computerized Technologies Revolutionize Conventional Assessment Tools and Therapies for a Neurological Disease? The Example of Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019, 59:69-78.
24. Jiang B, Zheng S, An L, Guo J, [Asakawa T](#): Changes in striatal dopamine transporter and tyrosine hydroxylase expression associated with fatigue and their reversal by blueberry juice. *Journal of Berry Research* 2019:1-12.

25. Liang W, Li X, Hu L, Ding S, Kang J, Shen J, Zheng C, Li C, Ye H, Asakawa T: An in vitro validation of the therapeutic effects of Tougu Xiaotong capsule on tunicamycin-treated chondrocytes. J Ethnopharmacol 2019, 229:215-221.

〔学会発表〕(計9件)

1. Tetsuya Asakawa, Rehabilitation After Stroke, the Viewpoints From Japan, the 4th TCM master forum, 2018.11.22 Shishi China. (Keynote speech)
2. Tetsuya Asakawa, Current state of TCM in Japan, The 5th annual meeting of World Federation of Chinese Medicine Societies, 2018.10.26, Fuzhou China. (Keynote speech)
3. Tetsuya Asakawa, The strategy of “Deep Brain Stimulation” for treating Parkinson’s disease in non-human primate animals, The 5th DBS Think Tank, 2018.1.11, Shanghai China.
4. Tetsuya Asakawa, 1. Principles of OMS during behavioral tests for Parkinson’s disease. 2. Rehabilitation After Stroke, Keynote speech. Workshop for Parkinson’s disease & Movement Disorders, 2018.9.15, Shanghai China.
5. Tetsuya Asakawa, Behavioral tests for Parkinson’s disease, The 1th annual meeting of Chinese Rehabilitation Society for Parkinson’s disease & Movement Disorders, 2018.8.25, Guangzhou China. (Keynote speech)
6. Tetsuya Asakawa, Principles of behavioral tests for symptom evaluation, an example of Parkinson’s disease---insights from animal to human being, The 5th annual meeting of World Federation of Chinese Medicine Societies, 2018.7.16, Fuzhou China. (Keynote speech)
7. Tetsuya Asakawa, Rehabilitation after stroke in China, the roles of traditional Chinese medicine, The 4th annual meeting of World Federation of Chinese Medicine Societies, 2017.11.18, Guilin China. (Keynote speech)
8. 浅川哲也, 杉山憲嗣, 野崎孝雄, 小林奨, 王亮, 張揚, 楊雪蓮, 鈴木勝昭, 難波宏樹, 森則夫, Neuroserpin の虚血時の脳細胞における神経保護作用 第42回日本脳科学会、宮崎、2015.11.12
9. 浅川哲也, 杉山憲嗣, 野崎孝雄, 小林奨, 王亮, 張揚, 楊雪蓮, 鈴木勝昭, 難波宏樹, Neuroserpin の虚血時の脳細胞における神経保護作用, 第16回日本分子脳神経外科学会、浜松、2015.8.28

〔図書〕(計1件)

1. Asakawa T, Xia Y*: An Important Role of the δ -Opioid Receptor in Electroacupuncture-Induced Protection Against Ischemic Brain Injury. Neural Functions of the Delta-Opioid Receptor. Research Monograph, Springer, New York, 2015: 409-435.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：杉山 憲嗣

ローマ字氏名：Sugiyama Kenji

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00235904

(2)研究協力者

研究協力者氏名：難波 宏樹

ローマ字氏名：Namba Hiroki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。