

平成21年 5月 13日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18700455
 研究課題名（和文） 神経変性疾患へのコエンザイム Q10 の効果～三次元動作解析を含めた多面的効果判定～
 研究課題名（英文） The influence of coenzyme Q10 in patients with neurodegenerative disorders. ~The evaluation methods including three dimensional motion analysis～
 研究代表者
 宗宮 真 (SOHMIYA MAKOTO)
 群馬大学・医学部・助教
 研究者番号：20302474

研究成果の概要：筋萎縮性側索硬化症患者での、コエンザイム Q10 (CoQ10) と同様の脂溶性抗酸化物質であるビタミン E の内服群と非内服群との比較や、ミトコンドリア脳筋症患者での、CoQ10 内服群と正常対照群との比較では、血漿中総 CoQ10 に対する酸化型の割合はいずれも有意な差を認めなかった。三次元動作解析装置を用いた検討では、パーキンソン病の前頭葉機能検査の高値群と低値群でリハ即時効果を比較すると、高値群でのみ歩行パラメーターがリハ後に有意な改善を認めた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	900,000	0	900,000
2007年度	500,000	0	500,000
2008年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	1,600,000	60,000	1,660,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：神経変性疾患 抗酸化物質 動作解析 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患の病態への酸化ストレスの関与が以前より指摘され、酸化ストレスを軽減させる抗酸化物質が有効である可能性が検討されてきた。このうち、コエンザイム Q10 はビタミン E と類似した性質を持ちながら、ミトコンドリアでのエネルギー産生と抗酸化作用という 2 つの役割を担う物質である。ミトコンドリア機能異常と酸化ストレスの関与が示されている筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患においてコエンザイム Q10 の効果が検討されている。最近、コエンザイム Q10 は多くのビタミン同

様にサプリメントとして市販され普及してきた。一部の神経変性疾患については動物モデルにおいてコエンザイム Q10 投与の有効性が示されてきた。ヒトに対する投与ではパーキンソン病 (Shults CW, et al. Arch Neurol 59: 1541-1550, 2002) での進行抑制や筋萎縮性側索硬化症での生存期間延長 (Matthews RT, et al. Proc Natl Acad Sci USA 95: 8892-8897, 1998) が報告されている。これまでの報告からコエンザイム Q10 の長期的な投与は一部の神経変性疾患に対してマイルドな効果が期待される。

これまで我々は神経変性疾患の血漿中コ

エンザイム Q10、特にその酸化還元比率を検討してきた。その結果、パーキンソン病

(Sohmiya M et al. J Neurol Sci, 2004) や筋萎縮性側索硬化症 (Sohmiya M et al. J Neurol Sci, 2005) などの神経変性疾患において総コエンザイム Q10 に対する酸化型の割合 (%CoQ10) が上昇していることを初めて報告した。この変化はコエンザイム Q10 の血液中での変化が疾患の病態や進行・罹病期間と関連があることを示すものと考えられる。

三次元動作解析装置は、患者の日常生活動作の軽微な変化を介入の前後で鋭敏にかつ再現性のある検出ができ、客観的に評価することができるため、リハビリテーションプログラムの作成に応用されている。これを用い、神経変性疾患への治療介入前後の評価方法の可能性を検討した。

2. 研究の目的

神経変性疾患における抗酸化物質投与に伴う血漿中コエンザイム Q10 の変化を検討するとともに、三次元動作解析装置によりリハビリテーションを含めた治療の効果判定を行う方法について検討する。

3. 研究の方法

血漿中コエンザイム Q10 酸化還元比率測定
—対象—

主として筋萎縮性側索硬化症患者・ミトコンドリア脳筋症患者を対象とする。

具体的には、コエンザイム Q10 (図 1) と同様に脂溶性抗酸化物質であり、構造上も類似した特徴を持つビタミン E600mg を内服している筋萎縮性側索硬化症患者 13 例とビタミン E 非内服患者 18 例、コエンザイム Q10 30mg を内服しているミトコンドリア脳筋症患者 6 例を対象とした。

—方法—

血漿中コエンザイム Q10 酸化還元比率測定のための採血を行った。採血については静脈採血であり、その危険性は医療機関で通常行われる採血と同等のものであること、血漿・測定結果・医療情報は本研究以外の目的で使用されず、本人の特定ができない方法をとることを説明した。以上に加え、研究の主旨を書面により十分に説明した後、承諾が得られた方のみに参加していただいた。

血漿中コエンザイム Q10 酸化還元比率の測定は、次に示すようにこれまでわれわれが報告した HPLC (高速液体クロマトグラフィー: High Performance Liquid Chromatography) を用いた方法により行った。

ヘパリン採血管を用いて、静脈より約 5ml の採血を行った。採血後、ただちに遠心分離 (1,500g, 10 分) した後、血漿を取り分け、測定まで -80°C で保存した。測定直前に 2-propanol によりコエンザイム Q10 の抽出を

行い、以下の条件の HPLC で測定した。

脂溶性抗酸化物質測定用 HPLC :

UV 条件 210 nm

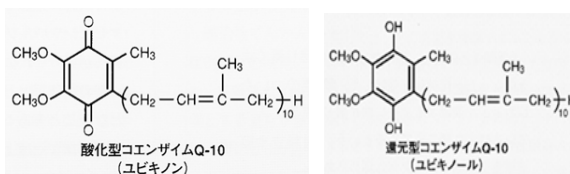
ECD 条件 600 mV

Column LC-8

50 mM NaClO₄ methanol/2-propanol =10/90,

流速 0.8 ml/min

図 1 コエンザイム Q10 の構造式



三次元動作解析

—対象—

歩行障害を認めるパーキンソン病患者 18 例を対象とした。on-off を生じている症例は除外した。神経学的診察・年齢・性別・罹病期間・診断基準への合致・重症度・内服薬、Hoehn & Yahr 分類、UPDRS (unified PD rating scale)、MMSE (Mini-mental state examination)、FAB (Frontal assessment battery) などについて調査した。

—方法—

三次元動作解析装置 (Vicon612) により、5m の自由歩行について、歩調 (単位時間当たりの歩数)・歩行速度 (単位時間に歩行する距離)・重複歩距離 (片方の足部が床に着いた位置から同側の足部が次に着くまでの距離)・歩幅距離 (片方の足部が床に着いた位置から他側の足部が着くまでの距離)・単脚支持時間 (片脚だけで体重を支持している時間)・両脚支持時間 (両脚で体重を支持している時間) の変化で評価し、リハビリテーション (リハ) の即時効果についても検討した。歩行に関するマーカーを両側の第五中足骨頭外側・外踝に装着することで上記項目の計測を行った。

三次元動作解析装置を用いた検査では、転倒に十分な注意を払うこと、測定結果・医療情報は本研究以外の目的で使用されず、本人の特定ができない方法をとることを説明した。以上に加え、研究の主旨を書面により十分に説明した後、承諾が得られた方のみに参加していただいた。

リハについては以下に示す理学療法を約 20 分行った。訓練内容は、股関節・膝関節の運動、腹筋・背筋・殿筋の運動、体幹の回旋運動、立ち上がり訓練、歩行訓練など、自宅でもできる訓練を中心に行った。

FAB の結果に基づいて対象を次のように 2 群に分けて検討した。(FAB > 12 群; 11 例、FAB ≤ 12 群; 7 例)

統計解析については、対応のない2群間の比較には Mann-Whitney U 検定を、対応のある2群間の比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

4. 研究成果

ミトコンドリア機能異常というパーキンソン病と共通する病態を持つミトコンドリア脳筋症でコエンザイム Q10 30mg 内服している患者において、血漿中総コエンザイム Q10 に対する酸化型の割合(%CoQ10)を検討したところ、図2に示すように、正常対照者と比較して両者の間で有意な差を認めなかった。

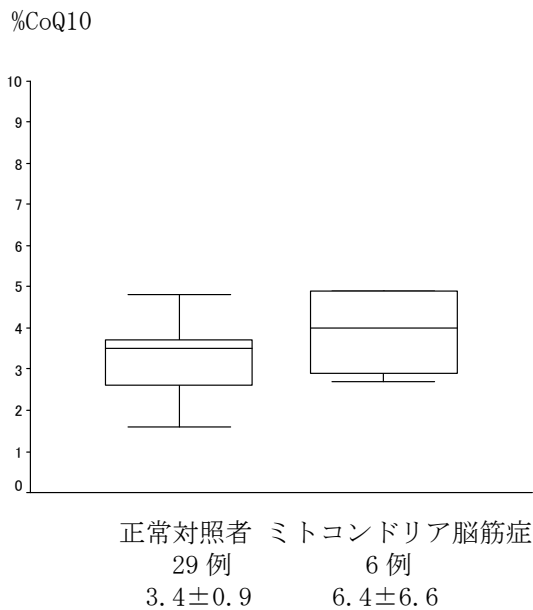


図2 コエンザイム Q10 を内服しているミトコンドリア脳筋症患者と正常対照者との血漿中%CoQ10 の比較：有意な差を認めなかった。

また、筋萎縮性側索硬化症患者で、コエンザイム Q10 と類似した性質を持つ脂溶性の抗酸化物質であるビタミン E を内服している患者と内服していない患者を比較すると、血漿中総コエンザイム Q10 に対する酸化型の割合(%CoQ10)は、図3に示すように、両者の間で有意な差を認めなかった。

これらの結果から、今回検討したコエンザイム Q10 やビタミン E の内服量では、%CoQ10 への影響は認められないと考えられた。

図3 コエンザイム Q10 と類似した性質を持つ脂溶性抗酸化物質であるビタミン E を内服している筋萎縮性側索硬化症患者と非内服患者および正常対照者の血漿中%CoQ10 の比較：有意な差を認めなかった。

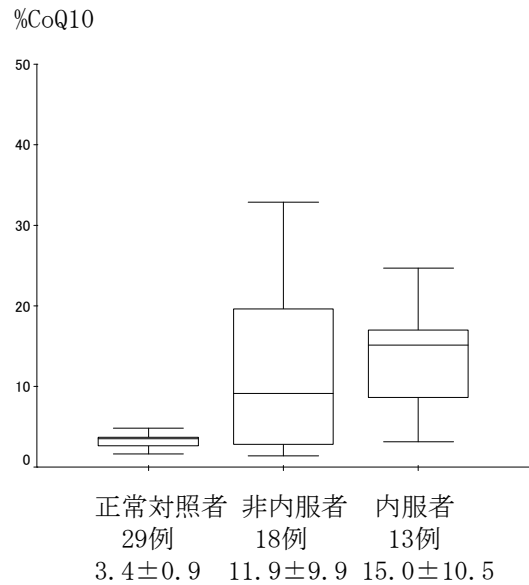


表1 パーキンソン病のリハ即時効果と前頭葉機能障害との関連：リハ前後の比較

	全体	FAB 高値群	FAB 低値群
歩調	n. s.	n. s.	n. s.
歩行速度	< 0.05	< 0.01	n. s.
重複歩距離	< 0.005	< 0.05	n. s.
歩幅距離	< 0.005	< 0.05	n. s.
単脚支持時間	n. s.	n. s.	n. s.
両脚支持時間	n. s.	n. s.	n. s.

n. s. : not significant, FAB : Frontal assessment battery

三次元動作解析については、前頭葉機能検査 (FAB) の結果の高値群と低値群を比較した。リハ前の FAB > 12 群と FAB ≤ 12 群で歩行のパラメーターに関して比較したとき、両者の間に有意な差を認めなかった。表1に示すように、リハ前後を比較した場合、全症例では歩行速度・重複歩距離・歩幅距離は増加した。2群に分けた検討では、FAB > 12 群では歩行速度・重複歩距離・歩幅距離は増加したのに対し、FAB ≤ 12 群では、いずれの項目も有意な変化を認めなかった。

パーキンソン病患者の歩行は、正常対照者と比較して、一般に重複歩距離や歩行速度は減少するが、代償として歩調の増加がみられる場合がある。また、パーキンソン病は進行すると歩行に対するリハ効果が認め難くなることが知られている。

リハ施行前の診察や評価スケールではリハ効果の判断は困難であるが、三次元動作解析と FAB を組み合わせた検討は、軽微な変化の検出やリハ即時効果の予測に有用である可能性がある。

パーキンソン病では、進行とともに運動症状だけでなく非運動症状である前頭葉機能障害も出現する。進行期に、大脳基底核-前頭葉回路の障害が顕在化することにより、歩行に対する治療効果が減少する可能性が考えられ、非運動症状である前頭葉機能障害と運動機能障害に対するリハ効果との関連が推察された。

神経変性疾患の治療評価に三次元動作解析装置による検討が有用であると考えられ、今後、治療の量的変化を加えた検討が必要と考えられた。

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9件)

- ① 和田直樹、宗宮 真 (他4名 2番目)、脊髄小脳変性症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法とリハビリテーションの併用効果の検討、The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine、45、S191、2008、査読無
- ② 常起忠、白倉賢二、佐藤直樹、宗宮 真 (他3名 4番目)、三次元動作解析システムを用いた人工膝関節置換術後の歩行時体幹バランスの改善についての検討、運動療法と物理療法、19、107、2008、査読無
- ③ 白倉賢二、清水透、和田直樹、宗宮 真 (他3名 4番目)、新鮮前後十字靭帯複合損傷膝に対する保存療法、運動療法と物理療法、19、91、2008、査読無
- ④ Wada N, Sohmiya M (他3名 2番目)、Clinical analysis of risk factors for falls in home-living stroke patients using functional evaluation tools. Arch Phys Med Rehabil, 88, 1601-5, 2007, 査読有
- ⑤ 宗宮 真、和田直樹、清水透 (他4名 1番目)、リハビリテーション病院におけるCerebellar Stroke患者の機能回復-FIM認知項目改善に着目した検討-、総合リハビリテーション、35、805-8、2007、査読有
- ⑥ Sohmiya M, Wada N, Tazawa M (他3名 1番目)、Immediate effects of rehabilitation on gait parameters and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. Movement Disorder, 21, S513-4, 2006 査読有
- ⑦ Sohmiya M, Shirakura K, Yamamoto Y, Okamoto K. An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 7, 160-1, 2006 査読有
- ⑧ Wada N, Sohmiya M, Tazawa M (他4名 2番目)、The effect of physical therapy on gait disturbance in patients with Parkinson's disease. Movement Disorder,

21, S478, 2006, 査読有

⑨ 宗宮 真、白倉賢二 (他2名 1番目)、CoQ10の研究. CoQ10の臨床的研究. 神経変性疾患、機能性食品と薬理栄養、3、227-230、2006、査読無

[学会発表] (計10件)

- ① 清水透、和田直樹、宗宮 真 (他4名 3番目)、障害ランク表を用いた整形外科メディカルチェック、第17回横浜スポーツ整形外科フォーラム、2008年6月8日、横浜
- ② Wada N, Sohmiya M, Tazawa M (他4名 2番目)、The effect of physical therapy on gait disturbance in patients with Parkinson's disease. 4th ISPRM, 2007.6.14. Seoul
- ③ 宗宮 真、和田直樹、清水透 (他5名 1番目)、パーキンソン病患者の歩行障害に対するリハビリテーション即時効果と前頭葉機能障害との関連、第44回リハビリテーション医学会学術集会、2007年6月4日-6日、神戸
- ④ 宗宮 真、和田直樹、清水透 (他4名 1番目)、Lance-Adams症候群を併発した重症筋無力症の1例、第44回リハビリテーション医学会学術集会、2007年6月4日-6日、神戸
- ⑤ 清水透、和田直樹、宗宮 真 (他4名 3番目)、不顕性骨盤骨折による疼痛が遷延したpreclinical Cushing症候群の1例、第44回リハビリテーション医学会学術集会、2007年6月4日-6日、神戸
- ⑥ 田澤昌之、和田直樹、宗宮 真 (他4名 3番目)、経過良好であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例、第44回リハビリテーション医学会学術集会、2007年6月4日-6日、神戸
- ⑦ Shirakura K, Wada N, Sohmiya M (他4名 3番目)、Non-operative management for the knee with acute combined tears of anterior and posterior cruciate ligaments. 6th Biennial ISAKOS congress, 2007.5.27-31, Florence, Italy
- ⑧ 宗宮 真、和田直樹、田澤昌之 (他2名 1番目)、Parkinson 病患者の前頭葉機能障害とリハビリテーション即時効果との関連-FAB及び三次元動作解析装置による検討、第43回リハビリテーション医学会学術集会、2006年6月1日-3日、東京
- ⑨ 和田直樹、宗宮 真、田澤昌之 (他3名 2番目)、パーキンソン病の歩行障害に対するリハビリテーション効果の検討、第43回リハビリテーション医学会学術集会、2006年6月1日-3日、東京
- ⑩ 清水透、和田直樹、宗宮 真 (他4名 3番目)、人工膝関節置換術後に膝蓋骨骨折をきたした2例、第43回リハビリテーション医学会学術集会、2006年6月1日-3日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宗宮 真 (SOHMIYA MAKOTO)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：20302474

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし