

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591871

研究課題名（和文） パーキンソン病はDBSで治るのか？： バイオマーカーによる治療効果予測と共に

研究課題名（英文） Can Parkinson's Disease be cured by DBS?

研究代表者

三好 康之 (MIYOSHI YASUYUKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師

研究者番号：00362997

研究成果の概要（和文）：我々は、パーキンソン病の動物モデルにおける 8-OHdG の経時的変化について研究を続け、早期に 8-OHdG が高値を示すケースは最終的に高度のドパミン神経変性を合併することを確認し、尿中 8-OHdG レベルがパーキンソン病の重症度を示す良い指標となるという結論を得た。また、臨床研究にて、パーキンソン病患者における酸化ストレスと DBS の関係について検証を行ったところ、DBS の前後で 8-OHdG の値は有意に減少しており、DBS がパーキンソン病患者の酸化ストレスの軽減に寄与していることが確認できた。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed the time dependent change of 8-OHdG level in PD disease model of animals. PD model of animals those have high level of 8-OHdG in the early stage would finally show more severe degeneration of dopaminergic neuron, which implies urinary 8-OHdG level can be a prominent biomarker for PD. Regarding clinical related research, we analyzed the relationship between oxidative stress and DBS in PD patients. We found the level of 8-OHdG level was decreased after DBS operation. That was why we concluded DBS could mitigate oxidative stress in PD patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳深部電気刺激、酸化ストレス、神経栄養因子、8-OHdG、ドパミン神経

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) に対する深部脳電気刺激療法 (DBS) は良好な治療成績をあげているが高額医療であり、真の治療効果・適応が明らかにされるべきである。また、8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) はDNA 損傷の指標であり、PD の病状を反映するバイオマーカーであることを我々は明らかにした。動物実験ならびにDBS患者の8-OHdGをフォローすることで、DBSがPDの病状進行にどのような影響を及ぼすか、また術前に有効症例が予測できるかどうか検討することを目標とした。

2. 研究の目的

本邦におけるPDの治療の柱は、今現在でもL-DOPAを中心とした薬物療法であるが、外科的治療としては、歴史を振り返ると、視床・淡蒼球破壊術が有効な治療として最初確立され、21世紀になり視床下核などに対するDBSが安定した治療法として定着してきた。L-DOPAや視床・淡蒼球破壊術については歴史もあり、作用機序もある程度解明されているが、DBSについては歴史も浅く、作用機序として、PDにおいて過活動となっている視床下核や淡蒼球内節の興奮を抑制することで、視床や大脳皮質への刺激経路を正常化して症状を改善させることは知られているが、果たしてPDの病態そのものを改善させているのか、それとも症状の改善は見られるが、病態そのものは悪化させてしまっているのかといった点については未知の部分が多い。今回はDNA 損傷の指標である8-OHdGに着目して、動物実験ならびにDBS患者の8-OHdGをフォローすることで、DBSがPDの病状進行にどのような影響を及ぼすか、また術前に有効症例が予測できるかどうか検討することを目標とし、これらの過程を通して、DBSの作用機序の一部を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

6-OHDA線条体内注入による片側パーキンソン病モデルラットを作成し、6-OHDAが黒質線条体ドパミン経路に与える神経毒作用を、尿中8-OHdGレベルと行動学ならびに組織学的に評価した。経時的に尿サンプルを採取し、ELISAにて8-OHdGレベルを測定した。組織学的にはTH染色を行った。また、臨床研究では、DBS施行前からパーキンソン病患者の尿採取を経時的に行っており、これまでにある一定の症例数を集めることができたので、尿検体中に含まれる8-OHdGの値を測定し、パーキンソン病患者における酸化ストレスとDBSの関係について検証を行った。

4. 研究成果

早期に8-OHdGが高値を示すケースは、最終的に高度のドパミン神経変性を合併していた。ゆえに、8-OHdGレベルはパーキンソン病の重症度を示す良い指標であり、またバイオマーカーとなりうるものと考えられた。この6-OHDA線条体内注入による片側パーキンソン病モデルラットは、作成後2週間ぐらいからパーキンソン病としての病態を示すようになるが、モデル作成3日の時点ですでに8-OHdGの上昇所見が出ていることから、パーキンソンモデルとしてのおおよその発症時点を特定することが可能になると思われた。以上の動物実験の結果は英文誌上にて発表した。また、臨床研究では、PD患者のDBSの前後で尿中8-OHdGの値は有意に減少しており、DBSがパーキンソン病患者の酸化ストレスの軽減に寄与していることが確認できた。今回のデータの多くは術後1から2年程度のフォローとなっているため、今後このフォロー期間を延ばして、DBSで軽減された酸化ストレスが術後どれぐらいの期間まで軽減された状態を保ちうるのか、更に長期間フォローを行うことで解明したいと考えている。

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 24 件)

1. BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats Kuramoto S 他 13 名中 12 番目 Brain Research 1368: 281-289, 2011 (査読有)
2. Primary Germinoma in the Medulla Oblongata: Case report Yasuuhara T 他 6 名中 2 番目 Neurologia medico-chirurgica 51(4): 326-329, 2011 (査読有)
3. Chiari Malformation with Thick Occipital Bone Yasuhara T, Miyoshi Y, Date I Acta Med. Okayama 65: 59-61, 2011 (査読有)
4. Noonan syndrome with occipito-atlantal dislocation and upper cervical cord compression due to C1 dysplasia and basilar invagination Miyoshi Y, Yasuhara T, Date I Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 463-466, 2011 (査読有)
5. Posterior reversible encephalopathy syndrome Yasuhara T, Tokunaga K, Hishikawa T, Ono S, Miyoshi Y, Sugiu K, Date I J Clin Neurosci 18: 406-9, 2011 (査読有)
6. Development of cervical subarachnoid hematoma following coronal artery stenting for angina pectoris Yasuhara T, Miyoshi Y, Date I Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 664-6, 2011 (査読有)
7. 脊髄くも膜下出血後 Adamkiewicz 動脈に生じた血管攣縮 三好康之、伊達 勲 他 5 名 Brain and Nerve 63: 182-183, 2011 (査読有)
8. 脳梗塞に対する再生医療：凍結保存細胞移植について 安原隆雄 他 10 名中 8 番目 Neurosurg Emerg 16: 23-5, 2011 (査読有)
9. Posterior decompression of far-out foraminal stenosis caused by a lumbosacral transitional vertebra - case report - Miyoshi Y, Yasuhara T, Date I Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 153-156, 2011 (査読有)
10. Effectiveness of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a case with recurrent spinal perimedullary arteriovenous fistula Miyoshi Y, Date I 他 4 名 Clinical Neurology and Neuroscience 113: 239-242, 2011 (査読有)
11. 脊髄くも膜下出血後 Adamkiewicz 動脈に生じた血管攣縮 三好康之、伊達 勲 他 5 名 Brain and Nerve 63: 182-183, 2011 (査読有)
12. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion Kikuchi Y 他 14 名中 12 番目 Journal of Cellular Physiology Oct 13: Epub, 2010 (査読有)
13. Intravenous administration of mesenchymal stem cells exerts therapeutic effects on parkinsonian model of rats: focusing on neuroprotective effects of stromal cell-derived factor-1alpha Wang F 他 12 名中 11 番目 BMC Neuroscience 11(52): 1-9, 2010 (査読有)
14. Infantile cervical intramedullary cavernous angioma manifesting as hematomyelia - case report - Miyoshi Y, Yasuhara T, Omori M, Date I Neurologia medico-chirurgica 50: 677-682, 2010 (査読有)
15. 脳梗塞に対する電気刺激療法 安原隆雄 他 9 名中 7 番目脳卒中の外科 32(6): 563-565, 2010 (査読有)
16. 脊椎手術におけるドリリング時のミストイリゲーションシステムの有効性 安原隆雄、三好康之、伊達 勲 脳神経外科 38(12): 1103-1107, 2010 (査読有)
17. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats Tajiri N 他 19 名中 14 番目 Brain Research 1310: 200-207, 2010 (査読有)
18. Continuous intraventricular infusion of erythropoietin exerts neuroprotective/rescue effects upon Parkinson's disease model of rats with enhanced neurogenesis Kadota T 他 11 名中 10 番目 Brain Research 1254: 120-127, 2009 (査読有)
19. Parkinsonism Related to Brain Tumors: A Case Report and Review of the literature Takao Yasuhara 他 8 名中 6 番目 The Open Neurosurgery Journal 2: 4-7, 2009 (査読有)
20. Injection of muscimol, a GABAa agonist into the anterior thalamic nucleus suppressed hippocampal neurogenesis in amygdala-kindled rats Kuramoto S 他 7 名中 5 番目 Neurological Research 31: 407-13, 2009 (査読有)
21. Erythropoietin exerts anti-epileptic effects with the suppression of aberrant new cell formation in the dentate gyrus and upregulation of neuropeptide Y in seizure model of rats Kondo A 他 10 名中 7 番目 Brain Res 1296: 127-36, 2009 (査読有)
22. The combined therapy of intrahippocampal transplantation of adult neural stem cells and intraventricular erythropoietin-infusion ameliorates spontaneous recurrent seizures by suppression of abnormal mossy fiber sprouting Jing M 他 14 名中 12 番目 Brain Res 1295: 203-217, 2009 (査読有)
23. Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and anti-inflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/akt signaling pathway Baba T 他 11 名中 8 番目 Stroke published

- online Sep 17: , 2009 (査読有)
24. 脳梗塞に対する gene therapy 安原隆雄
他 16 名中 14 番目 脳卒中 31: 420-424,
2009 (査読有)

[学会発表] (計 49 件)

1. 第 21 回脳神経外科手術と機器学会：大阪，2012.03.31 筋弛緩薬回復薬スガマデクスナトリウムを用いた経頭蓋 MEP モニタリング 亀田雅博
2. 第一回中国四国脊髄外科症例検討会：岡山，2012.03.17 超高齢者骨粗鬆症性椎体圧迫骨折に対する spinal shortening の経験 三好康之
3. 第 25 回日本老年脳神経外科学会：松本，2012.03.16 超高齢者骨粗鬆症性圧迫骨折に対する後方手術 三好康之
4. 第 3 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会：横浜，2012.02.25 パーキンソン病に伴う疼痛に対する脊髄刺激療法の効果 若森孝彰
5. 第 31 回日本定位・機能神経外科学会：東京，2012.01.21 パーキンソン病の疼痛に対する脊髄刺激療法が QOL に及ぼす効果 若森孝彰
6. 第 46 回日本脊髄障害医学会：大阪，2011.11.19 脊髄周囲動静脈瘤の臨床的特徴と治療—ICG 蛍光造影の有用性— 三好康之
7. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011.10.14 胸腰椎部および頭蓋頸椎移行部硬膜動静脈瘤の臨床的特徴と治療 三好康之
8. 第 8 回中国脊髄外科症例検討会：広島，2011.10.01 当科での MIS PLIF、TLIF 三好康之
9. 2nd Annual Meeting of Asia Spine (9th Japan-Korea Conference of Spinal Surgery) : Fukuoka, Japan, 2011.09.02 Clinical characteristics and therapeutic approach of spinal perimedullary arteriovenous fistula: Usefulness of indocyanine green videoangiograph Miyoshi Y
10. 第 36 回日本脳卒中学会総会：STROKE 2011: 京都，2011.07.31 移植時低酸素・虚血負荷に対する GDNF 前投与による神経幹細胞への保護効果 王 飛霏
11. 第 19 回九州・山口機能神経外科セミナー：福岡，2011.07.10 パーキンソン病の治療抵抗性腰・下肢痛に対する脊髄刺激療法の効果—短・中期の評価— 上利崇
12. 神経組織の成長・再生・移植研究会第 26 回学術集会：東京，2011.06.25 Potential of carbamylated erythropoietin fusion protein on parkinson's disease model of rat Judith Thomas Tayra
13. 神経組織の成長・再生・移植研究会第 26 回学術集会：東京，2011.06.25 Potential of carbamylated erythropoietin fusion protein on parkinson's disease model of rat Judith Thomas Tayra
14. 第 26 回日本脊髄外科学会：沼津，2011.06.09 脊髄血管病変における術中 ICG 蛍光造影の有用性 三好康之
15. 第 26 回日本脊髄外科学会：沼津，2011.06.09 頸椎 Eden type III, IV 神経鞘腫に対する前・側方アプローチの有用性 三好康之
16. International Neural Transplantation and Repair : Florida, USA, 2011.05.06 Effects of carbamylated erythropoietin fusion protein on parkinson's disease model of rat. Tayra JT
17. 第 10 回日本再生医療学会総会：東京，2011.03.01 Effects of carbamylated fusion protein erythropoietin on Parkinson's disease model of rats 平ジユディツチ
18. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島，2011.01.22 脳卒中後の感覚障害に対する脊髄刺激療法の効果 高杉祐二
19. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島，2011.01.22 パーキンソン病に対する STN-DBS の QOL に及ぼす長期効果 上利崇
20. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島，2011.01.22 Parkinson 病に合併する治療抵抗性疼痛に対する脊髄刺激療法の有効性 上利崇
21. 第 70 回 (社) 日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会：広島，2010.12.04 Parkinson 病に合併する治療抵抗性の腰・下肢痛に対する脊髄刺激療法 上利崇
22. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010.10.29 腰仙部移行椎を伴った腰椎変性疾患—1 年間の検討と Far-out foraminal stenosis を呈した症例への注意— 三好康之
23. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010.10.28 頭部外傷モデルラットに対してエリスロポイエチンの神経保護効果は PI3K-pathway を介して発揮される 門田知倫
24. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010.10.28 パーキンソン病モデルラットにおける尿中 8-OHdG の変化 菊池陽一郎
25. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010.10.27 神経幹細胞に対

- する移植前 GDNF 投与は移植後の細胞生存率を向上させる 王 飛霏
26. 第 33 回日本神経科学大会 (Neuro 2010 : 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 合同大会): 神戸, 2010.09.04 パーキンソン病モデルラットにおいて GDNF 前投与は移植後神経幹細胞の生存率を向上させる—Q-dot イメージを用いた移植細胞の評価—王 飛霏
27. 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 合同大会): 神戸, 2010.09.02 パーキンソン病モデルラットにおける行動学的評価の信頼性 菊池陽一郎
28. 第 11 回日本分子脳神経外科学会: 仙台, 2010.08.27 The effects of carbamylated fusion protein erythropoietin on Parkinson's disease model of rats 平ジユディッチ
29. 第 11 回日本分子脳神経外科学会: 仙台, 2010.08.27 GDNF 前投与による神経幹細胞の移植後生存率の向上効果とそのメカニズムの検討 王 飛霏
30. 第 11 回日本分子脳神経外科学会: 仙台, 2010.08.27 頭部外傷モデルラットに対する PI3K-pathway を介したエリスロポイエチンの神経保護効果について 門田知倫
31. 第 25 回日本脳神経外科国際学会フォーラム: さいたま, 2010.07.23 Urinary 8-OHdG level in a rat model of Parkinson's disease in relation to behavioral and immunohistochemical analysis Kikuchi Y
32. 第 25 回日本脊椎外科学会: 名古屋, 2010.06.10 パーキンソン病患者における脊椎変性疾患の予後—13 例の検討—三好康之
33. 第 25 回日本脊椎外科学会: 名古屋, 2010.06.10 移行椎を伴った腰椎変性疾患—far-out syndrome を呈した症例を含めて—三好康之
34. 第 38 回日本小児神経外科学会: 富山, 2010.06.05 C1 stenosis, Occipito-atlantal dislocation を示した Noonan 症候群女兒の一例 三好康之
35. 神経組織の成長・再生・移植研究会第 25 回学術集会: 大阪, 2010.05.22 移植時低酸素・虚血ダメージに対する GDNF 前投与による神経幹細胞への保護効果 王 飛霏
36. 第 18 回カテコールアミンと神経疾患研究会: 東京, 2010.04.24 パーキンソン病モデルラットにおける尿中 8-OHdG の変化 菊池陽一郎
37. 第 35 回日本脳卒中学会総会: STROKE 2010: 盛岡, 2010.04.15 脳梗塞に対する電気刺激療法 安原隆雄
38. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会: 東京, 2009.10.16 パーキンソン病患者における脊椎変性疾患手術の予後 三好康之
39. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会: 東京, 2009.10.15 中枢神経疾患に対するリハビリテーションの治療効果について 田尻直輝
40. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会: 東京, 2009.10.14 脳虚血モデルラットに対する持続的電気刺激療法の抗アポトーシス効果 馬場胤典
41. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会: 東京, 2009.10.14 パーキンソン病モデルラットにおける尿中 8-OHdG 濃度と行動学的・免疫組織学的評価との関係 菊池陽一郎
42. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会: 東京, 2009.10.14 頭部外傷モデルラットに対する PI3K pathway を介したエリスロポイエチンの神経保護効果の検討 門田知倫
43. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 パーキンソン病における尿中 8-OHdG の意義—早期診断や病態のモニタリングを可能にするバイオマーカーとして—菊池陽一郎
44. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 エリスロポイエチンの神経保護効果は PI3K-pathway を介して発揮される門田知倫
45. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 てんかんモデルラットに対するエリスロポイエチン投与によるキンドリング現象 (二次性全般化けいれん) 抑制効果 近藤聡彦
46. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 急速解凍後骨髄由来多能性幹細胞移植—脳虚血ラットに対して—安原隆雄
47. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 頭部外傷モデルラットに対する骨髄間葉系幹細胞移植と持続的な運動刺激を用いた神経保護・修復効果について 田尻直輝
48. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.20 神経幹細胞移植前 GDNF 投与の治療効果に与える影響—パーキンソン病モデルラットに対する神経保護効果の検討—王 飛霏
49. 第 10 回日本分子脳神経外科学会: 岡山, 2009.09.19 脳梗塞に対する硬膜外電気刺激療法の治療効果 馬場胤典

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三好 康之 (MIYOSHI YASUYUKI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：00362997

(2) 研究分担者

上利 崇 (AGARI TAKASHI)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：60423290

菱川 朋人 (HISHIKAWA TOMOHITO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：60509610
(H22～H23)

亀田 雅博 (KAMEDA MASAHIRO)
岡山大学・岡山大学病院・医員
研究者番号：50586427
(H22～H23)

安原 隆雄 (YASUHARA TAKAO)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：50457214
(H21～H22)

(3) 連携研究者

伊達 勲 (DATE ISAO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：70236785

市川 智継 (ICHKAWA TOMOTSUGU)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：10362964

黒住 和彦 (KUROZUMI KAZUHIKO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：20509608