

平成23年 5月 19日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791363

研究課題名 (和文) 脳深部刺激療法による損傷海馬の神経新生と神経回路再生

研究課題名 (英文) Neural stimulus in the deep brain area can enhance hippocampal neurogenesis and regenerate hippocampal neural circuit in the epileptic model of animals

研究代表者

上利 崇 (AGARI TAKASHI)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：60423290

研究成果の概要 (和文) : 脳室内持続投与法にてエリスロポイエチンをてんかんモデルに投与したところ、有意なヘモグロビン値の上昇を認めることなく、てんかんの重症度が低下した。また、海馬における異常な神経新生が抑制されていた。低用量のBDNFの持続的投与をてんかんモデルへ行ったところ、有意にてんかんの重症度が低下した。また、海馬において、神経細胞は有意に温存されており、さらには神経系への分化を示す未熟な細胞も増加していた。以上より、低用量のBDNFの持続的投与は、神経保護と神経新生の両作用をもたらすことが判明した。

研究成果の概要 (英文) : We administrated Erythropoietin (EPO) via intra-ventricular injection to the epileptic model of rats. Compared to the non-treated rats, the EPO-treated rats showed the milder epilepsy severity score and suppression of abnormal neurogenesis in the hippocampus without polycythemia. We continuously administrated low dose of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to the epileptic model of rats. Compared to the non-treated rats, the BDNF-treated rats showed the milder epilepsy severity score, better survival in the hippocampal pyramidal neurons and more number of immature neuronal differentiated cells. Based on these facts, continuous low dose administration of BDNF can yield neuroprotection and neurogenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：てんかん、エリスロポイエチン、神経栄養因子、神経新生、神経保護

1. 研究開始当初の背景

現在、薬剤難治性のてんかんでかつ切除手

術が不能な例において、国内では、迷走神経刺激療法がおこなわれている。また、国外では脳深部への電気刺激療法も行われている。

パーキンソン病に対する視床下核への電気刺激療法は、臨床の場で広く有用性が確認されているが、メカニズムについては未だほとんどの部分が不明である。また、てんかんに対する脳深部刺激療法に至っては、どこを刺激すればてんかん発作の抑制効果が最も高いのか、どのような症例が良い適応であるかという基準において、確たるものがない。脳深部刺激療法のメカニズムや、最適な刺激部位が解明されることにより、今後、切除手術が困難、または不能な症例に対して脳深部刺激療法などの治療法が治療選択肢の一つとなることが期待される。

2. 研究の目的

過去の研究より、てんかんモデルラット海馬における神経新生は、てんかん原性の一翼を担うとされてきた (Parent JM et al. J Neurosci 17: 3727-3738, 1997)。一方で、我々は視床前角への脳深部刺激療法が痙攣を抑制する効果を認めたが、その投射経路である海馬に神経新生が誘発されることを発見した。海馬における神経新生の起こり方によっては、てんかん抵抗性を持つ可能性も示唆され、臨床応用する際にも重要な意味を持つと考えられた。また、電気刺激療法のメカニズムに関して、神経細胞の発火異常に対して、電気刺激は抑制に働く、または“整流”的效果を示すと電気生理学的に考えられているが、電気刺激による神経新生という観点からメカニズムに対してアプローチすることで、再生医療の側面からてんかんに対する治療法を模索することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、側頭葉てんかんに対して再生医療の側面から治療を模索する。すなわち、海馬硬化や異所性灰白質によりてんかん原性を獲得したモデルラットを、キンドリングもしくはカイニン酸投与によって作成する。そして、このてんかんモデルラットに持続的に少量の栄養因子を供給する方法として、エリスロポイエチンの経脳室持続投与や、BDNFをコードしたプラスミドをBHK細胞に封入して作成したBDNF産生カプセルの脳内移植を行う。これにより、緩やかに海馬内因性神経細胞を増殖させた後、けいれんの重症度について、電気生理学的に、行動学的に、そして組織学的検討を行うことで、てんかんに対して治療効果があるかを明らかにする。第2段階として、BrdUでラベルされたラットの視床前核に、テフロンコーティングされたステンレス電極を定位的に挿入し慢性に留置する。さらに、皮下に刺激装置を埋め込み、無線で持続高頻度電気刺激が施行できるようにする。そして、同様の評価を行うことで、てんかんに対して治療効果があるかを明らかに

する。

4. 研究成果

エリスロポイエチン投与群においては、コントロール群と比較して、けいれんの重症度の軽減が認められた。また、海馬における生存細胞についても、NeuN陽性細胞が対照群と比較して多く生存していることも明らかにした。神経新生についてもBrdU投与により評価したところ、海馬における新生細胞が減少しており、苔状線維との関係から、エリスロポイエチン投与により、特に異常な神経新生が抑制されている可能性が示唆された。また、てんかんと関係があるとされるNPYについても検討を加えると、キンドリングモデルにおいてもNPYの受容体が海馬神経細胞において発現が増加していた。なお、臨床応用を考える上で、エリスロポイエチンの有する造血能は多血症を引き起こし、血栓症等の合併症が問題になるのだが、本研究では脳室内持続投与法を用いたために、有意なヘモグロビン値の上昇を認めなかった。

BDNF産生細胞カプセルをてんかんモデルラットに移植して、低用量のBDNFがてんかんを与える影響を検討したところ、コントロール群と比較して、有意にてんかんの重症度が低下し、異常スパイクの数も減少した。また、海馬において神経新生の増加、ならびにニューロン系への分化を示す未熟な細胞の有意な増加を認めた。また、海馬の神経細胞は有意に温存されていた。つまり、低用量のBDNFの持続的投与は神経新生と神経保護の作用をもたらすことが判明した。過去の報告では、BDNFのてんかんへの治療効果を否定するものもあるが、これらの論文では、我々のケースと比較して、BDNFの投与量が多く、それによって異常な神経再生が促進されていた。今回の我々の研究結果を合わせると、神経保護効果を持つとされるBDNFであっても、投与量の多寡が、その神経保護効果・神経新生作用に重大な影響を及ぼすことが判明した。この結果を英文誌上にて発表した。

なお、視床前核への慢性電極留置にて電気刺激を行った場合のてんかんへの治療効果を検討する研究については、十分に取り組むことができなかったが、派生実験として、慢性期脳梗塞モデルの線条体へ電極を挿入し、持続的に電気刺激を行った。電気刺激により脳梗塞治療効果がもたらされることを証明し、この結果を英文誌上にて発表した。

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 11件)

1. BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats Kuramoto S, Yasuhara T, Agari T, Kondo A, Jing M, Kikuchi Y, Shinko A, Wakamori T, Kameda M, Wang F, Kin K, Edahiro S, Miyoshi Y, Date I. Brain Res. 2011 Jan 12;1368:281-9. Epub 2010 Nov 18. (査読有)
 2. Detection of seizure-associated high-frequency oscillations above 500Hz Kobayashi K, Agari T, Oka M, Yoshinaga H, Date I, Ohtsuka Y, Gotman J Epilepsy Research 88: 139-144, 2010 (査読有)
 3. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion Kikuchi Y, Yasuhara T, Agari T, Kondo A, Kuramoto S, Kameda M, Kadota T, Baba T, Tajiri N, Wang F, Tayra JT, Liang H, Miyoshi Y, Borlongan CV, Date I Journal of Cellular Physiology Oct 13: Epub, 2010 (査読有)
 4. パーキンソン病モデルラットにおける病態を示すバイオマーカーとしての尿中 8-OHdG の変化 菊池陽一郎、上利 崇、安原隆雄、藏本智士、近藤聡彦、亀田雅博、門田知倫、田尻直輝、馬場胤典、王飛霏、タイラ・ジュディッチ・トーマス、三好康之、伊達 勲 機能的脳神経外科 49(1): 66-67, 2010 (査読有)
 5. 脳梗塞に対する電気刺激療法 安原隆雄、亀田雅博、馬場胤典、森本尊雅、菱川朋人、小野成紀、徳永浩司、三好康之、上利 崇、伊達 勲 脳卒中の外科 32(6): 563-565, 2010 (査読有)
 6. Injection of muscimol, a GABAa agonist into the anterior thalamic nucleus suppressed hippocampal neurogenesis in amygdala-kindled rats Kuramoto S, Agari T, Yasuhara T, Kondo A, Matusi T, Miyoshi Y, Shingo T, Date I Neurological Research 31: 407-13, 2009 (査読有)
 7. Parkinsonism Related to Brain Tumors: A Case Report and Review of the literature Takao Yasuhara, Takashi Agari, Hirokazu Kambara, Tomotsugu Ichikawa, Kazuhiko Kurozumi, Shigeki Ono, Yasuyuki Miyoshi, Koji Tokunaga and Isao Date The Open Neurosurgery Journal 2: 4-7, 2009 (査読有)
 8. 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, Shingo T, Yasuhara T, Kuramoto S, Kameda M, Kikuchi Y, Matsui T, Miyoshi Y, Agari T, Borlongan CV, Date I. Brain Res 1296: 127-36, 2009 (査読有)
 9. Endovascular treatment for bow hunter's syndrome: case report Sugi K, Agari T, Tokunaga K, Nshida A, Date I Minim Invas Neurosurg 52: 193-195, 2009 (査読有)
 10. 脳腫瘍とパーキンソンズム 安原隆雄、上利 崇、神原啓和、市川智継、伊達 勲 日本臨床 67(Suppl 4): 286-290, 2009 (査読有)
 11. 不随意運動症に対する脳深部刺激療法 上利 崇、伊達 勲 No Shinkei Geka, 37(6): 597-607, 2009 (査読有)
- [学会発表] (計 37 件)
1. 第 41 回中国・四国点頭てんかん研究会：岡山, 2011.03.26 脳梁離断術を施行したLennox-Gastaut症候群の一卵性双生児 上利 崇
 2. 第 24 回日本老年脳神経外科学会：名古屋 (抄録発表), 2011.03.18 高齢者パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の効果 上利 崇
 3. 第 2 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会：名古屋, 2011.02.12 Effect of subthalamic nucleus-deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease Wakamori T
 4. 第 16 回日本脳神経外科救急学会：名古屋, 2011.01.29-30 脳梗塞に対する再生医療 安原隆雄
 5. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島, 2011.01.21-22 パーキンソン病の治療抵抗性疼痛に対する脊髄刺激療法の効果 上利 崇
 6. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島, 2011.01.21-22 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
 7. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島, 2011.01.21-22 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
 8. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島, 2011.01.21-22 重度痙縮を伴う脳性麻痺児において髄腔内バクロフェン投与 (ITB) 療法は身長・体重の増加を促す 菊池陽一郎
 9. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島, 2011.01.21-22 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

10. 第 50 回定位・機能神経外科学会：広島，2011. 01. 21-22 パーキンソン病における疼痛—疼痛に対する STN-DBS の効果—新光阿以子
11. 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
12. Neuromodulation 治療懇話会 in Kobe：神戸，2010. 11. 18 パーキンソン病・本態性振戦・不随意運動に対する外科的治療法 上利 崇
13. Neuromodulation 治療懇話会 in Kobe：神戸，2010. 11. 18 パーキンソン病の疼痛治療に対する新しい外科的治療法 上利 崇
14. 第 2 回広島県脊髄刺激療法症例検討会：広島，2010. 11. 17 パーキンソン病・視床痛に対する脊髄刺激療法の術前・術後に関して 上利 崇
15. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010. 10. 27-29 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
16. (社) 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会：福岡，2010. 10. 27-29 パーキンソン病患者に対する視床下核刺激療法が QOL に及ぼす効果—PDQ-39・SF-36 を用いた QOL 評価— 若森孝彰
17. 第 44 回日本てんかん学会：岡山，2010. 10. 14-15 岡山大学における小児のてんかん外科治療に対する試み 上利 崇
18. 第 44 回日本てんかん学会：岡山，2010. 10. 14-15 ニューロペプチド Y を介したエリスロポエチンの抗てんかん作用 近藤聡彦
19. 第 44 回日本てんかん学会：岡山，2010. 10. 14-15 扁桃体キンドリングモデルラットに対する GABA_A アゴニストの両側視床前核注入による海馬の神経新生抑制 藏本智士
20. 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. 02-04 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
21. 第 18 回九州・山口機能神経外科セミナー：糟屋，2010. 08. 21-22 Parkinson 病の腰・下肢痛に対する脊髄刺激療法の効果 上利 崇
22. 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. 23-24 Urinary 8-OHdG level in a rat model of Parkinson's disease in relation to behavioral and immunohistochemical analysis Kikuchi Y
23. 第 65 回岡山てんかん懇話会：岡山，2010. 06. 24 機能的半球離断術を施行した Sturge-Weber 症候群の一例 上利 崇
24. 第 25 回日本脊髄外科学会：名古屋，2010. 06. 10-11 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
25. 第 28 回日本脳腫瘍病理学会：大阪，2010. 05. 21-22 診断に苦慮している脳幹グリオーマの一例 黒住和彦
26. 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
27. 第 35 回日本脳卒中学会総会：STROKE 2010：盛岡，2010. 04. 15-17 脳梗塞に対する電気刺激療法 安原隆雄
28. 第 5 回中四国パーキンソン病薬物治療研究会：広島，2010. 03. 27 脳深部刺激術施行により著効がみられた薬剤コントロール困難な 2 症例 上利 崇
29. 第 49 回日本定位・機能脳神経外科学会：大阪，2010. 01. 22-23 標的決定に直接法と間接法を併用した STN-DBS の手術精度と治療効果 上利 崇
30. 第 49 回日本定位・機能脳神経外科学会：大阪，2010. 01. 22-23 パーキンソン病モデルラットにおける病態を示すバイオマーカーとしての尿中 8-OHdG の変化 菊池陽一郎
31. 第 4 回日本てんかん学会中国・四国地方会：山口，2010. 02. 13 てんかん外科治療が著効した West 症候群後内側側頭葉てんかんの 1 例 上利 崇
32. 第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会：富山，2009. 11. 19-21 くも膜下出血で発症した多発性細菌性脳動脈瘤の一例 大熊 佑
33. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会：東京，2009. 10. 14-16 直接法と間接法を用いた標的決定による STN-DBS の手術精度と治療効果 上利 崇
34. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会：東京，2009. 10. 14-16 ドリリング時におけるミストイリゲーションシステムの有効性 安原隆雄
35. (社) 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会：東京，2009. 10. 14-16 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
36. 第 10 回日本分子脳神経外科学会：岡山，2009. 09. 19-20 てんかんモデルラット

に対するエリスロポエチン投与による
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

37. 第10回日本分子脳神経外科学会：岡山，
2009.09.19-20 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上利 崇 (AGARI TAKASHI)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：60423290