

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25年 5月 10日現在

機関番号：12602
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22650124
 研究課題名（和文） 大脳基底核ニューロン活動マッピングとパーキンソン病リハビリテーションの実験的開発
 研究課題名（英文） Study on Neuronal Activity in Rat Basal Ganglia for Parkinson's Disease Rehabilitation

 研究代表者
 梶井 康宏 (KUMEI YASUHIRO)
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師
 研究者番号：30161714

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病の症状を緩和するため、大脳基底核のニューロン活動を反映したリハビリテーションを実験的に開発する。病変部位に入出力する領域のニューロン活動を調べる。これを活用して筋固縮、寡動、歩行障害等のパーキンソン病の症状進行に合致したリハビリテーションを施し、その効果を評価する。パーキンソン病で基底核ドーパミン作動性ニューロンの変調にともなう運動障害に対して、新しく実験的に開発した減負荷リハビリテーションが効果的に作用する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have developed a treatment system of rehabilitation for Parkinson's disease by decreasing gravity loading on experimental animals (rats). This will make it easier to maintain posture and recover the reflex functions of muscles with minimal unfavorable influences on physiological functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	0	1,900,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	330,000	3,330,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：リハビリテーション医学

キーワード：パーキンソン病、リハビリテーション、大脳基底核、ニューロン活動

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、大脳基底核において、黒質から線条体へのニューロンが変性し、ドーパミン産生量が減少し、黒質-線条体系が働かなくなる神経変性疾患である。そのため、線条体へのドーパミン作動性入力によって

抑制されている淡蒼球内節ニューロンの活動が異常に亢進する。淡蒼球内節から視床を経て大脳皮質に至る出力系は抑制性であるため、結果的に安静時振戦、筋固縮、寡動、歩行障害等などが出現する。ドーパミン作動性ニューロンの消失に対して、薬物療法が行

われてきたが、効果は永続的ではなく、症状が再発し、最終的に寝たきりになる症例が多く、リハビリテーションは重要である。淡蒼球内節を破壊する外科手術も、MRI 併用により標的部位が高精度化され (Lai et al., 2000)、PET 併用により運動野抑制からの解放と運動回復の確認も可能となった (Grafton et al., 1995)。寡動症状が進行した患者に施される視床下核の破壊手術では、抑制されている運動が正常に戻る (Guridi & Obeso, 2001)。最近では脳内慢性電極による脳深部電気刺激 DBS も行われ、患者の症状によって刺激部位を選定して行われるが、それでも予後は安定していない。その理由として、基底核病変部位での変性したニューロン活動の相互関係が明確でないため、治療とリハビリテーションの最適化が難しいからである。

2. 研究の目的

(1) パーキンソン病モデルラットにおいて、症状の進行と相関する大脳基底核および関連領域に入出力するニューロン活動の相互変化を明らかにする。

(2) パーキンソン病ラットで得られた基底核ニューロン活動マッピングをもとにして、新しいリハビリテーションを実験的に開発し、評価する。

3. 研究の方法

(1) パーキンソン病ラットを作製する。パーキンソン病急性期および慢性期において、黒質、線条体、淡蒼球、視床下核、視床など行動中枢である大脳基底核を構成する部位に入出力するニューロン活動を電気生理学的あるいは神経生化学的に測定する。

(2) パーキンソン病の症状変化とニューロン活動との相互関係を解析し、筋固縮、寡動、歩行障害などの症状の進行を予測した、合理的なパーキンソン病リハビリテーションを開発する。

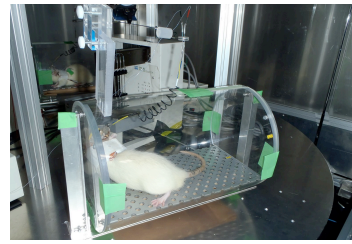


図 1. ラット負荷変動実験システム

4. 研究成果

(1) パーキンソン病モデルラットの作製
ドーパミン作動性ニューロンの特異的神経毒 MPTP を脳内インフュージョン装置によって線条体被殻に 3 日間連続して合計 4 μ g を注入し、2 週間後に、すべてのラットに所定のパーキンソン病の発症を確認した。

(2) リハビリテーションとニューロン活動：
電気生理学的解析

研究協力者 (ゼレド・ジョージ) は、ドーパミン作動性ニューロンの変性進行過程すなわちパーキンソン病急性期と慢性期において、線条体、視床などの基底核ループにおけるニューロン活動をテレメトリで記録した。基底核を中心とする病変部位で複数ニューロンについて、電気刺激に対する応答性を調べた。パーキンソン病が発症した急性期では、減負荷リハビリテーションを施した場合、基底核ループの一部の領域での刺激応答性のニューロン活動が回復することがわかった。

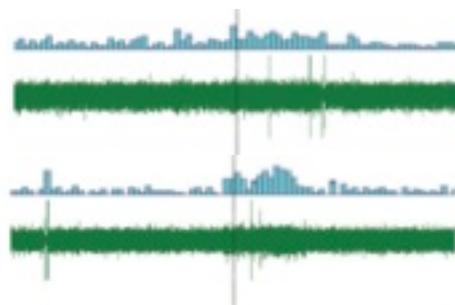


図 2: 急性期パーキンソン病ラットの基底核ニューロン活動と減負荷リハビリテーションの効果 (上: 減負荷なし、下: 1/3 減負荷)

(3) リハビリテーションとニューロン活動：
神経生化学的解析

パーキンソン病ラットの急性期と慢性期において、基底核でのドーパミンや縫線核でのセロトニンなどのモノアミン神経伝達物質をマイクロダイアリスで直接回収し、定量分析する手法を応用し、ニューロン活動の電気的活動と同時に、セロトニンやドーパミンなどの神経伝達物質放出の同時測定方法の開発に初めて成功した。パーキンソン病ラットの縫線核あるいは基底核にハイブリッド電極（マイクロダイアリス用カニューレと電気活動測定用タングステン電極）を埋入したラットを用いて、減負荷リハビリテーション実験を行い、セロトニンおよびドーパミンの放出を定量分析した結果、セロトニンは変化なく、むしろドーパミンが減負荷に依存して変動することがわかった。

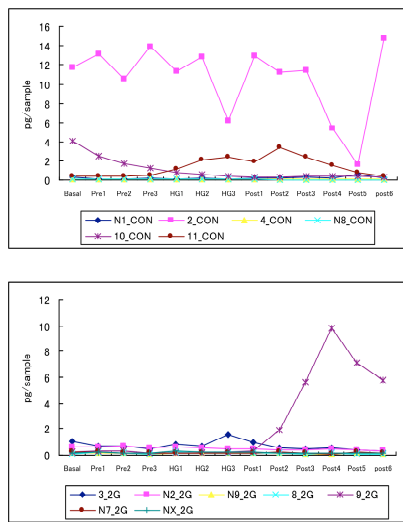


図 3. 負荷応答性の縫線核セロトニン放出

ストレス性応答の中核のひとつである縫線核において、セロトニン（5HT）の放出を測定したが、個体差が非常に大きく（図 3）、統計的解析は困難であった。したがって負荷負荷応答性の変化を定量的に解析することはできなかった。

これに対して、基底核ドーパミン（DA）はごく微量ではあったものの、どのラット個体からも比較的一定量が回収できた（図 4）。

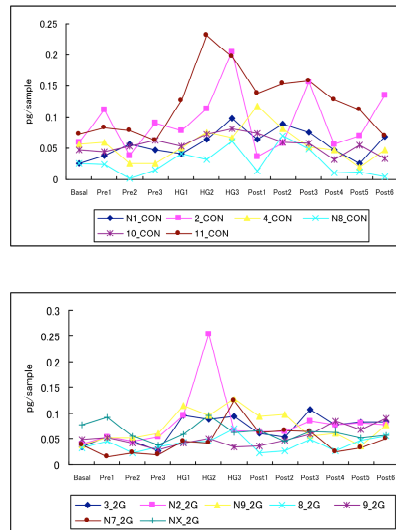


図 4. 負荷応答性の基底核ドーパミン放出

他方、減負荷療法では、セロトニン・ドーパミン両群ともに同様の変化を示し、両群間に有意な差はなかった。減負荷療法時には、基準値に対して最大 250%まで有意に増加したが、減負荷の解除後は、すみやかに基準値にもどる傾向を示した。ドーパミンは、減負荷の大きさとは関係なく増加した（図 5）。

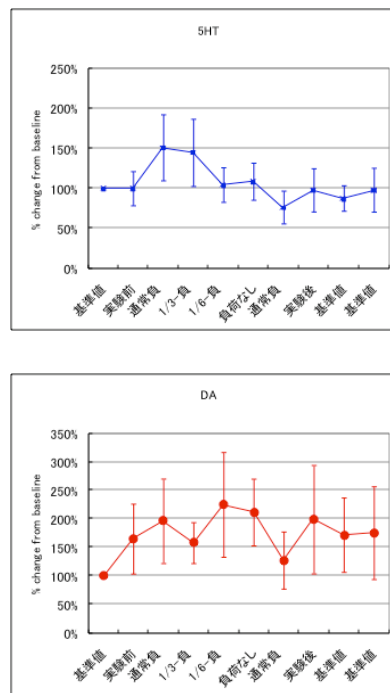


図 5. 減負荷療法時の縫線核セロトニン（上）、基底核ドーパミン（下）の放出

(4) リハビリテーションと行動、生理機能
減負荷療法時の姿勢維持、咬合筋反射、生理機能（呼吸）を調べた。減負荷施療時には、姿勢維持のための四肢の指の開き角度が大きくなった。無処置対照群と比較して、1/3減負荷群では30%拡大し、1/6減負荷では、指の開き角度が70%も増大した。また、パーキンソン病に見られる咬合不全について、咬合筋の減負荷反射を調べると、1/3減負荷では同反射が正常に見られたが、1/6減負荷あるいは無負荷の条件では、咬合筋の閉口／開口反射応答がほとんど消失していた。ラット姿勢制御に関する四肢伸展の臨界点閾値は1/6減負荷に存在することが示唆された。

他方、横隔膜の動きから呼吸数の計測をおこなった結果、呼吸は減負荷導入直後には横隔膜の動きが小さくなるが、次第に安定した状態になることがわかった。そのため呼吸計測は呼吸が安定した状態から横隔膜が20回運動する時間を計測し1分間の呼吸数とした。こ無処置対照群に比べて、1/3減負荷で30%、1/6減負荷時あるいは無負荷時で50%／無負荷いずれも呼吸数が上昇した。

	呼吸数 ／分	関節開き 姿勢維持	咬合筋の 自律反射
対照群 (無処置)	205	17.2°	有
1/3減負荷	279	22.5°	有
1/6減負荷	311	37.4°	閾値
無負荷	299	38.9°	無

表1 減負荷療法時のラット生体反応

上記の結果を総括すると、パーキンソン病の症状を緩解し、生体機能を維持するためには減負荷という新しい試みが有効に作用する可能性が本研究によって示された。上記リハビリテーションによる高次脳機能の改

善効果については、取得したデータを現在、解析・評価中であるが、実験動物を用いた本研究では、この点が難しい。

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1件)

① J.L.Zeredo, K.Toda, M.Matsuura, Y.Kumei: Behavioral Responses to Partial-Gravity Conditions in Rats. Neuroscience Letters (査読有) 2012, vol 529: 108-111.

〔学会発表〕(計2件)

① Y.Kumei, K.Hasegawa, T.Suganuma, J.L. Zeredo, S.Aou. X-ray Movie Analysis of Mice Adaptation to Lunar/Martian and Micro Gravity. ISGP annual meeting. Aberdeen (UK), 6/16-6/20, 2012

② Y.Kumei, K.Hasegawa, S.Aou, J.L. Zeredo, K.Narikiyo, K.A.Inoue, Y.Maezawa, Y.Watanabe. A Novel Centrifuge for Animal Physiological Researches in Hypergravity and Variable Gravity Forces. 39th COSPAR, Mysore (India), 7/13-7/20, 2012

〔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

桑井康宏 (KUMEI YASUHIRO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科
講師

研究者番号：30161714

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：