

平成 26 年 6 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700655

研究課題名(和文)ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係

研究課題名(英文)Oxidative stress in polio survivors and the patients with post-polio syndrome

研究代表者

松嶋 康之(MATSUSHIMA, Yasuyuki)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：10412660

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：ポリオ罹患者27名と健常者13名を対象に血中、尿中の酸化ストレスの指標を比較した。DNA酸化障害を表す尿中8-ヒドロキシデオキシングアノシン(8-OHdG)値は健常者と比較しポリオ罹患者で有意に高値であった。脂質過酸化反応を表す尿中8-isoprostane値は、ポリオ後症候群患者において健常者やポリオ後症候群を発症していないポリオ罹患者と比較し有意に高値であった。これらの結果よりポリオ罹患者では酸化ストレスが増加しており、ポリオ後症候群発症に酸化ストレスが関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate whether oxidative stress is etiology of post-polio syndrome (PPS). We examined the oxidative stress markers for 27 polio survivors (mean age, 59.3 years) and 13 healthy controls (mean age, 58.0 years). Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) concentrations were significantly increased with polio survivors as compared to healthy controls. Moreover, urinary 8-isoprostane concentrations were significantly increased with polio survivors with PPS as compared to polio survivors without PPS. These results indicate that the oxidative stress may be etiology of PPS and suggest that 8-isoprostane may provide a biological marker for predicting PPS.

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：ポリオ ポリオ後症候群 酸化ストレス 8-isoprostane 8-hydroxydeoxyguanosine

1. 研究開始当初の背景

ポリオ(急性脊髄性灰白髄炎)は、ポリオウイルスによる感染性疾患であり、主に脊髄前角細胞を障害し、その神経支配領域に弛緩性麻痺を起す。わが国では1950年代後半から1960年にかけてポリオの大流行があったが、経口生ワクチンの開発・導入により、1960年代後半から新たな発症はほとんどみられなくなった。しかし、ポリオ罹患後10~50年経て新たに筋萎縮、疲労感、息切れ、歩行障害などの身体症状が出現する病態はポリオ後症候群と呼ばれ、リハビリテーション医学の臨床で対応に苦慮している(Halstead LS, Grimby G 編. 蜂須賀研二, 伊藤利之監訳. ポリオ後症候群 その基礎と臨床. 医歯薬出版. 2001年)。

ポリオ後症候群ではポリオにより傷害を受けて回復した前角細胞や神経軸索末端の変性や筋壊死などを生じるが、その原因として、老化や筋肉の使い過ぎ(過用)、炎症による免疫学的異常が考えられている。現在、ポリオ後症候群の治療として特別なものはなく、生活習慣の是正、適切な下肢装具の使用、筋力低下に対する筋力強化訓練などが対症的に行われている(Gonzalez H, et al. Lancet Neurol 2010;9:634-642)。

私はこれまで廃用性筋萎縮と酸化ストレスの研究を行い、筋肉の萎縮に酸化ストレスが関与していることを報告した(Matsushima Y et al. Free Radic Res 2006;40:715-22)。酸化ストレスは筋肉の萎縮だけでなく、老化や細胞のアポトーシス、神経の変性にも関与していることがわかっており、神経変性疾患であるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症の発症には酸化ストレスが関与していることが報告されている(Nakao N

et al. Nat Med 1995;1:226-231.

Bruijn LI et al. Science 1998; 281:1851-1854)。また、最近、ポリオ後症候群の患者の脳脊髄液では炎症のマーカーとともに、酸化ストレスの防御に関与する glutathione synthetase と hemopexin が増加していることが報告されている(Gonzalez H, et al. J Proteomics 2009; 71:670-81)。以上のことから、ポリオ後症候群の発症に酸化ストレスが関与していることが予想され、酸化ストレスは、ポリオ後症候群発症のリスクファクターや診断の生物学的マーカーとなる可能性がある。

2. 研究の目的

ポリオ後症候群の発症に血中・尿中の酸化ストレスが関係あるかを明らかにする。

3. 研究の方法

ポリオ罹患患者 27 名(男性 12 名、女性 15 名、 59.3 ± 5.1 歳)と健常者 13 名(男性 4 名、女性 9 名、 58.0 ± 5.8 歳)を対象とし、安静空腹時の採血、採尿を実施した。

問診票にて、日常生活動作の指標である Bartehl Index、応用的な日常生活動作の指標である Frenchay Activities Index (FAI)、生活の質 (quality of life: QOL) の指標である MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)、日常生活満足度 satisfaction in daily life (SDL)、社会参加の指標である Community Integration Questionnaire (CIQ) を評価した。身体計測として身長、体重、呼吸機能検査を実施した。

筋障害の指標として血中クレアチンキナーゼ (CK)、血中ミオグロビンを測定した。DNA の酸化障害の指標として尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を HPLC-ECD 法にて測定した。脂質過酸化反応の指標として血漿中 thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) を測定し、尿

中 8-isoprostane を ELISA 法にて測定した。

各指標をポリオ罹患者と健常者の 2 群間で比較した。また、ポリオ罹患者を the March of Dimes の診断基準に従って臨床的に PPS と診断された PPS 群 (n=8) と PPS と診断されなかった non-PPS 群 (n=19) に分類し、各群を比較した。群間の比較には t 検定あるいは ² 検定を用い、p<0.05 を有意とした。

4. 研究成果

(1) 対象者のプロフィールの比較

ポリオ罹患者と健常者では年齢、性、身長、体重に有意差は認めなかった。呼吸機能検査で %FVC はポリオ罹患者で有意に低下していた (表 1)。ポリオ罹患者は健常者と比較して日常生活動作や生活の満足度、身体的側面の QOL が有意に低かった (表 2)。

表 1. プロフィールの比較

| | Control | Polio |
|---------------------|------------|-------------|
| N | 13 | 27 |
| N (男/女) | 4/9 | 12/15 |
| 年齢 (歳) | 58.0±5.8 | 59.3±5.1 |
| 身長(cm) | 160.8±9.6 | 154.6±10.0 |
| 体重(kg) | 56.9±8.1 | 52.5±16.9 |
| %FVC | 120.2±17.4 | 102.5±24.8* |
| FEV _{1.0%} | 81.5±4.2 | 83.0±8.0 |

* P<0.05, t-test, control vs. polio

表 2. 日常生活動作、満足度、QOL の比較

| | Control | Polio |
|------------------|----------|-----------|
| Bartehl Index | 100±0 | 94.6±8.5* |
| FAI | 29.2±7.4 | 22.8±10.6 |
| SDL | 46.0±5.6 | 37.3±9.1* |
| SF-36,身体的側面(PCS) | 58.0±3.1 | 38.6±8.8* |
| SF-36,精神的側面(MCS) | 49.5±7.3 | 48.9±10.7 |
| CIQ | 20.0±5.2 | 15.0±6.0* |

* P<0.05, t-test, control vs. polio

(2) ポリオ罹患者での酸化ストレス

血中 CK 値は健常者 102.1 ± 38.0U/ml、ポリオ罹患者 179.3 ± 129.9U/ml とポリオ罹患者で有意に高値であった。尿中 8-OHdG 値は健常者 4.3 ± 1.2 μg/mg, creatinine、ポリオ罹患者 7.2 ± 4.1 μg/mg, creatinine とポリオ罹患者で有意に高値であった (図 1)。一方血漿中 TBARS 値はポリオ罹患者と健常者で有意差を認めなかった。

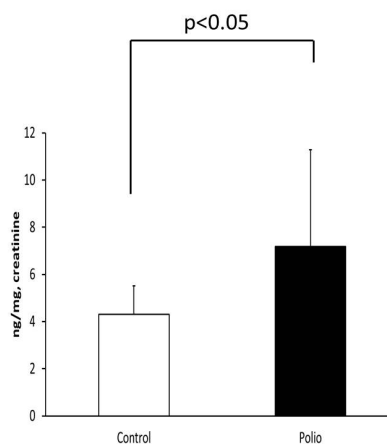


図 1. 尿中 8-OHdG 値の比較

(3) PPS 患者での酸化ストレス

尿中 8-isoprostane 値は、PPS 群で 4.10 ± 4.22ng/mg creatinine、健常者 1.55 ± 1.11ng/mg creatinine、non-PPS 群 2.11 ± 1.20ng/mg creatinine と、PPS 群では健常者や non-PPS 群と比較し有意に高値であった (図 2)。

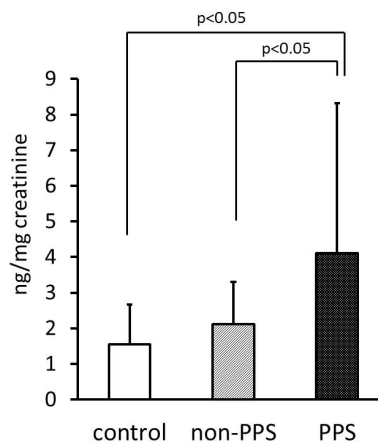


図 2. 尿中 8-isoprostane 値の比較

血中ミオグロビン値は PPS 群で 62.0 ± 24.7 ng/ml、健常者 39.0 ± 8.7 ng/ml、non-PPS 群 44.6 ± 18.9 ng/ml と、PPS 群では健常者や non-PPS 群と比較し有意に高値であった。

【考察】

(1)対象者のプロフィールの比較：ポリオ罹患者は健常者と比較し、努力性肺活量や日常生活動作、日常生活満足度、身体的側面の QOL が有意に低下しており、過去の報告と同様であった。ポリオ罹患者で主に下肢に弛緩性麻痺がある障害像を反映していた。ポリオ罹患者と健常者は年齢、性別、身長、体重に有意差はなく、両群の比較は妥当であると考えた。

(2)ポリオ罹患者での酸化ストレス：尿中 8-OHdG 値は健常者と比較しポリオ罹患者で有意に高値であり、ポリオ罹患者では DNA の酸化障害が有意に増加していることが確認できた。これは、ポリオ罹患者で酸化ストレスが上昇していることを示した重要な結果である。尿中 8-OHdG 値は、酸化ストレスの代表的なマーカーであり、がんや糖尿病など様々な疾患で上昇が確認されている。その他、尿中 8-OHdG 値は、筋萎縮性側索硬化症での上昇が報告されており (Bogdnav M et. al. Free Radic Biol Med 2000;29:652-658) 神経細胞での DNA 酸化障害が神経障害の発症や悪化に関与していることが考えられている。ポリオ罹患者で DNA 酸化障害が増加していることは、ポリオ罹患者が新たな神経障害を呈する PPS 発症に関与をしている可能性がある。

(3) PPS 患者での酸化ストレス：尿中 8-isoprostane 値は PPS 群で健常者や non-PPS 群と比較し有意に高値であった。尿中 8-isoprostane は脂質過酸化反応の指標であり、酸化ストレスの代表的なマーカーである。尿中 8-isoprostane はポリオ罹患者において PPS 発症の生物学的マーカーとなりう

ることが示唆された。

血中 CK 値やミオグロビン値の上昇は PPS 患者での筋壊死、横紋筋融解を反映している。血中 CK 値やミオグロビン値は PPS 患者での運動負荷量の指標として用いられており、これらの値が上昇している場合には運動での過負荷を避けるように指導を行う。今回結果には示していないが、血中 CK 値やミオグロビン値と尿中 8-OHdG 値、尿中 8-isoprostane 値は明らかな相関を示さなかった。PPS による神経の障害と過負荷による筋の障害は別のメカニズムであり、酸化ストレスは筋障害を示さない段階で PPS 発症の指標となるかもしれない。

【結論と今後の展望】

ポリオ罹患者では尿中 8-OHdG 値が上昇しており、PPS 患者では尿中 8-isoprostane 値が上昇していた。ポリオ罹患者や PPS 患者では酸化ストレスが増加していることを確認できた。PPS 発症に酸化ストレスが関与している可能性があり、今後詳細なメカニズムを検討する必要がある。

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 3 件)

1. 蜂須賀研二、佐伯覚、松嶋康之、蜂須賀明子. ポリオ後症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.27 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて - . 査読なし、2014年、521-524

2. 伊藤英明、松嶋康之、佐伯覚、蜂須賀研二. 神経および筋疾患 ポストポリオ症候群のリハビリテーション. 総合リハ、査読なし、2012年、40(5)、675 -679

3. 松嶋康之、蜂須賀明子、小田太土、佐伯覚、蜂須賀研二. ポストポリオ症候群(第3回) 合併症. 総合リハ、査読なし、2012年、40(3)、249 -253

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 松嶋康之、ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係(第3報)、第51回日本リハビリテーション医学会学術集会、2014年6月7日、名古屋国際会議場、名古屋市
2. 松嶋康之、ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係(第2報) 脂質過酸化反応の検討、第50回日本リハビリテーション医学会学術集会、2013年6月13日、東京国際フォーラム、東京
3. 松嶋康之、ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係(第1報): ポリオ罹患者でのDNA酸化障害、第49回日本リハビリテーション医学会学術集会、2012年6月1日、福岡国際会議場、福岡市

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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

松嶋康之 (MATSUSHIMA Yasuyuki)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号：10412660

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：