

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860356

研究課題名(和文) ウエスト症候群におけるACTH療法とVILIP-1濃度～治療予後予測が出来るか～

研究課題名(英文) ACTH therapy and VILIP-1 concentrations in West syndrome-Can we predict a treatment prognosis?-

研究代表者

星出 まどか(梶本まどか)(HOSHIDE, Madoka)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30610878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：目的：ウエスト症候群のACTH療法前後で、治療予後予測になりうるマーカーを検討した。対象と方法：ウエスト症候群は当教室でこれまでの病態研究の報告で登録された26人。ウエスト症候群はスバズムと互換性を持つ脳波の調査結果によって臨床的に診断された患児とした。対照群は神経予後が正常とされる良性乳児けいれんなどの小児。ACTH療法前後でVILIP-1濃度、MAP2濃度、キノリン酸濃度を測定した。結果：VILIP-1濃度、MAP2濃度、キノリン酸濃度のいずれもウエスト症候群では上昇しなかった。考察：ウエスト症候群における神経障害にはVILIP-1、MAP2、キノリン酸のいずれもマーカーとはならない。

研究成果の概要(英文)：Aim:In approximately ACTH therapy for West syndrome, we studied the marker for the treatment prognostic value.Method:26 infants that West syndrome was registered in the report of the past clinical condition study in our group. We did West syndrome with infants diagnosed by findings clinically with electroencephalogram with spasm and compatibility. The control group was the infant with benign infantile spasms considered that a neurologic prognosis is normal. We measured VILIP-1 concentrations, MAP2 concentrations, quinolinic acid concentrations in approximately ACTH therapy. Results:VILIP-1 concentrations, MAP2 concentrations, quinolinic acid concentrations in West syndrome, did not increased. Discussion: For the nervous disorder in West syndrome, it becomes VILIP-1, MAP2, none of the quinolinic acid with the marker.

研究分野：小児神経

キーワード：West症候群 VILIP-1

1. 研究開始当初の背景

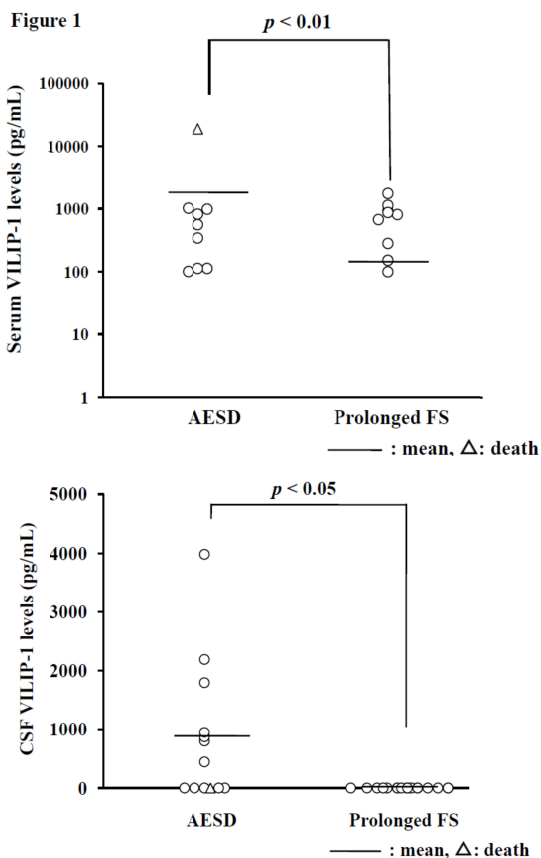
ウエスト症候群は、てんかん脳症の一種で、原因は周産期脳障害、結節性硬化症をはじめ潜因性まで多岐に及ぶ。特徴は点頭発作（攣縮（スパズム））と呼ばれる短い発作を一群で繰り返し、収束する、シリーズ形成性の発作である。脳波では非常に特徴的なヒプスアリスミアと呼ばれる異常を呈する。年齢依存性があり3歳未満の乳児にしかほぼ認められていない。発症機序は未だ不明であり、予後不良のてんかんである。潜因性ウエスト症候群において、最も治療効果が高い薬剤は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）とビガバトリンである。治療のプロトコルとしては、体重（kg）あたり0.01-0.015mgのACTH-Zを1日1回筋肉内投与する。連日で2-3週間使用し、そのままやめる場合、さらに間隔を広げて2-4週程度かけて徐々に投与を中止する場面がある。しかしながら、ACTH-Zの投与がなぜ効果があるか不明である。ACTHがフィードバック副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンを減少させること、CRHが脳細胞の破壊・てんかんの誘発に関係していることが、動物実験により認められたことから、CRH仮説が示唆されている。また、スパズムの発症と副腎皮質刺激ホルモン治療による治療開始の遅延は、発達上の予後と相関していることが報告された。従って、早期かつ適切に、時には積極的に、治療を行うことが発作と脳波異常に対するコントロールを得るために重要と考えられる。

申請者はこれまでにウエスト症候群の髄液中タウ蛋白の測定を行い、ウエスト症候群で脳神経細胞の軸索損傷を認め、ACTH療法後にはタウ蛋白の濃度が上昇していることを報告した。すなわち、髄液中タウ蛋白濃度は軸索障害や神経変性のマーカーである。ウエスト症候群では発症早期から軸索障害がおこる可能性が示唆され、ACTH療法有効例では治療によりヒプスアリスミアを形成する神経ネットワークを含むより多くの神経軸索が破壊される可能性が示唆された。

ビジニン様タンパク質-1はニューロンカルシウムセンサー中枢神経系で豊富に認められる最近発見されたタンパク質である。報告ではビジニン様タンパク質-1が様々な中枢神経系疾患、例えばアルツハイマー病、脳卒中と脳損傷などにおける予後のバイオマ

ーカーであることを示している。また、ビジニン様タンパク質-1が脳神経細胞の障害後、脳脊髄液（CSF）を透過することも報告されている。

申請者はこれまでの研究でFigure1に示すように、血液および髄液中のビジニン様タンパク質-1濃度がけいれん重積型急性脳症（AESD）で上昇し、熱性けいれん重積では上昇しない事を報告した。



2. 研究の目的

ビジニン様タンパク質-1と髄液タウ蛋白の上昇は軸索および星状細胞損傷の存在を示す可能性があり、予後予測マーカーとなりうることを示唆された。ウエスト症候群のACTH療法前後でビジニン様タンパク質-1を測定した報告は調べた範囲では認められなかった。本申請課題は、申請者がこれまでの研究において遂行してきた小児中枢神経疾患のビジニン様タンパク質-1研究の発展的研究となるものである。血中・髄液中のビジニン様タンパク質-1を測定することで、ウエスト症候群の病態解明のみならず、発症予防と治療に有効な知見を得ることを最終目標とする。

3. 研究の方法

ウエスト症候群の患者は当教室で報告した際に本研究で登録された,1998年3月から2008年8月の間にACTH療法のために山口大学医学部附属病院に入院した患児26人(男児10人,女児16人,年齢の中央値8.7か月)がメインで,今後,本研究に保護者の同意が得られた児に限り,髄液および血清中のビジニン様タンパク質-1濃度をELISAキットを用いて測定した.血液・髄液検体量は各々0.5ml程度で解析可能である.研究のために検体採取は行わず,検査の過程で採取した検体の残量を用いて測定した.ウエスト症候群は,スパズムと交換性を持つ脳波の調査結果によって臨床的に診断された患児とした.入院時に頭部MRIまたは頭部CT,脳波,発達検査,退院した対象症例の発達予後,脳波,てんかんのコントロール状況を検討する.小児の対照群は,良性乳児けいれんなど発作予後,神経予後が正常とされる患児で当教室の過去の報告で正常対照群として用いてきた血清の残量を使用して測定した.疾患コントロールとしては急性脳炎・脳症の患児で当教室の過去の報告で痙攣重積型急性脳症として登録されていた15例とも比較した.

各種検査の評価方法は(1)脳波:ヒプスアリスミアの有無,消失の程度,その他突発波の有無,基礎波の程度(紡錘波の出現の有無,背景波の評価)で機能的評価を行った.(2)頭部MRI:髄鞘化の程度,皮質形成異常や脳奇形の有無,萎縮の有無(萎縮の部位も)などで形態的評価を行った.(3)発達検査:遠城寺式乳幼児発達検査(運動・社会性・言語の発達指数を評価,生後~4歳半程度までの発達レベルの患児に施行.),田中ビネー(知的レベルが2歳0か月以上)WISC-(知的レベルが5歳0か月-16歳11か月程度)などで知的評価を行った.精神運動の発達評価は最重度,重度,中等度,軽度,境界域,正常とする.知的評価は最重度,重度,中等度,軽度,境界域,正常とした.(4)発作コントロール状況:ACTH療法前に比し,100%改善,75%以上改善,50-75%改善,25-50%改善,改善なし,増悪,その他などで治療効果・発作コントロール状況を評価した.

追加でMAP2,キノリン酸も同血清で測定した.

4. 研究成果

26例全例でVILIP-1濃度の上昇は認められなかった.ACTH療法前後で比較した検討でも,全例で測定感度以下だった.対照群も測定感度以下だった.その後の発作コントロール,脳波,発達の重症度と相関も認められなかった.疾患対照群である痙攣重積型急性脳症群で上昇していた.MAP2,キノリン酸も全例で感度以下だった.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Madoka Kajimoto, Michiaki Koga, Hiroko Narumi, Hirofumi Inoue, Takeshi Matsushige, Shouichi Ohga. Successful control of radicular pain in a pediatric patient with Guillain-Barre syndrome. Brain and Development, 査読有, 37巻, 2015, 897-900.

Shunji Hasegawa, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Hirofumi Inoue, Hiroshi Momonaka, Momoko Oka, Shouichi Ohga, Takashi Ichiyama. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. Brain and Development, 査読有, 37巻, 2015, 656-660.

Hiroyuki Wakiguchi, Shunji Hasegawa, Hidenobu Kaneyasu, Madoka Kajimoto, Yousuke Fujimoto, Reiji Hirano, Shunsaku Katsura, Kenji Matsumoto, Takashi Ichiyama, Shouichi Ohga. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants with Down syndrome. Pediatric Allergy and Immunology, 査読有, 26巻, 2015, 821-823.

[学会発表](計5件)

梶本まどか, てんかん発作時に人工呼吸器の装着を必要としたPfeiffer syndrome type 2の1例.第49回日本てんかん学会学術集会.2015年10月30日-31日.長崎ブリックホール(長崎県長崎市).

梶本まどか, HLA DQB1*0501/0301を有したKLS-without compulsive eatingの男児例.第60回日本人類遺伝学会.2015年10月14日-17日.京王プラザホテル(東京都新宿区).

Madoka K, Prompt analgesic effect of prednisolone on radicular pain in a patient with Guillain-Barre syndrome.第57回日本小児神経学会学術集会.2015年5月29日-5月31日.帝国ホテル大阪(大阪府大阪市北区).

梶本まどか, Recurrent bacterial meningitis due to liquorrhea caused by a bone malformation.第118回日本小児科学

会学術集会 . 2015 年 4 月 17 日 -19 日 . 大阪
国際会議場 (大阪府大阪市北区)

Kajimoto M , Cerebrospinal fluid and
serum visinin-like protein-1 levels as a
diagnostic marker of acute encephalopathy
with biphasic seizures and late reduced
diffusion . The 11th Asian Society for
Pediatric Research . 2015 年 4 月 15 日 -4 月
18 日 . 大阪国際会議場 (大阪府大阪市北区)

〔図書〕(計 2 件)

梶本まどか 他, 中山書店, 免疫性神経疾
患 病態と治療のすべて, 2016, 551(480-486)

梶本まどか 他, 日本臨床出版, 神経症候
群(第 2 版)その他の神経疾患を含めて, 2014,
876(808-811)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星出 まどか (HOSHIDE, Madoka)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 30610878

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし