

寄附講座事業成果報告書

部局名：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

寄附講座等の名称：先端運動障害治療学分野（設置期間：平成25年4月1日～平成27年3月31日）

寄附者：グラクソ・スミスクライン株式会社，医療法人倚山会，日本メドトロニック株式会社

寄附講座分野長：後藤 恵 特任教授

1 寄附講座等の概要

1) 研究・教育の学術的背景

先端運動障害治療学分野は、高齢化社会を迎える我が国で、ますます重要になりつつある脳卒中や他の神経疾患による運動異常症などに対する先進的な治療法を研究開発する目的で設置された。

また、神経内科・脳神経外科・リハビリテーション科などの専門分野での疾患横断的な学際的研究を進め、高齢化した時代のニーズにあった人材を輩出するための教育を行うことを目的とした。

2) 組織

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部産官学連携部門寄附講座
先端運動障害治療学分野

寄附講座受入責任講座・代表者：

梶 龍児（臨床神経科学分野 教授）

担当教員：

後藤 恵 （寄附講座 特任教授）

森垣龍馬 （寄附講座 特任助教）

共同研究者：

Ann M. Graybiel（マサチューセッツ工科大学・教授）

John Drago（メルボルン大学・准教授）

Kathrin Grundmann（チュービンゲン大学・准教授）

笠原二郎（徳島大学・准教授）

2 教育・研究・診療等の成果・効果

1) ジストニアやパーキンソン病患者に脳深部刺激術（DBS）を行い、治療効率を最大限に得られる至適刺激部位・刺激パラメーターについて解析研究を行った。また、DBS の手術手技および体内埋め込み型刺激装置（IPG）の使用管理について医療スタッフへの教育活動を行った。

2) 新しいボツリヌス治療薬として開発を行ってきた A2NTX の“first-in-man”テストを行い、その安全性と有効性を確認した。さらに A2NTX のジストニア・痙縮に対する治療効果について研究を行った。

3) ボツリヌス治療薬である BoNT/A1 および A2NTX が末梢神経筋に対する効果だけではなく脊髄レベルで中枢効果をも有することをラット実験モデルで証明し報告した (Front Neurol, 2014)。この実験データはボツリヌス投与による脊髄中枢神経回路のシナプス可塑性の制御が可能であることを示している。また、ボツリヌス療法に併せて、Constraint-induced movement (CIM) 効果を得る目的で脊髄刺激 (SCS) また超早期リハビリテーションを行い脳卒中後運動麻痺・痙縮の症状改善効果に関する研究が介入臨床研究として徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会で承認された。

4) 基礎医学研究として、パーキンソン病またジストニアの発現メカニズムについて継続研究を行った。X 連鎖ジストニア・パーキンソニズム (DYT3) を有する患者の剖検脳を病理解析し、線条体での神経ペプチド Y システムの機能解剖学的異常が存在することを発見し報告した (Brain, 2013)。また、線条体のドパミン作動性ドメインのコンパートメント異常を発見した (論文投稿準備中)。ラットのパーキンソン病モデルでは、線条体ストリオゾームのオピオイド系の代償機能について新しい仮説を提唱した (Front Cell Neurosci 2013; 7, 74)。さらに、マウス MPTP 誘発パーキンソン病モデルで、チロシンキナーゼ阻害薬である AMN107 (nilotinib) がドパミンシグナルに作用し (Front Cell Neurosci, 2013)、運動症状をほぼ完全に正常化することを報告した (Front Cell Neurosci, 2014)。Nilotinib についてはパーキンソン病の分子標的療法として早期に臨床応用を行う予定である (介入臨床研究として徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会に申請予定)。さらに、薬物誘発性ジスキネジアを有するパーキンソン病モデルマウスにおいて、線条体ストリオゾームの G α olf 蛋白発現異を見出し、これがジスキネジアの誘因であることを同定した (論文投稿準備中)。

「研究実績」

論文 (英文)

1. S. Goto, T. Kawarai, R. Morigaki, S. Okita, H. Koizumi, S. Nagahiro, E.L. Munoz, L.V. Lee & R. Kaji: Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain* 136 (Pt 5): 1555-1567, 2013.
2. R. Morigaki, M. Nakataki, T. Kawarai, L.V. Lee, R.A. Teleg, M.D. Tabuena, H. Mure, W. Sako, P.M. Pasco, S. Nagahiro, J. Iga, T. Ohmori, S. Goto & R. Kaji: Depression in X-linked dystonia-parkinsonism: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 844-846, 2013.
3. T. Kawarai, P.M. Pasco, R.A. Teleg, M. Kamada, W. Sako, K. Shimozone, M. Mizuguchi, D. Tabuena, A. Orlacchio, Y. Izumi, S. Goto, L.V. Lee & R. Kaji: Application of long-range polymerase chain reaction in the diagnosis of X-linked dystonia-parkinsonism. *Neurogenetics* 14: 167-169, 2013.
4. H. Koizumi, R. Morigaki, S. Okita, S. Nagahiro, R. Kaji, M. Nakagawa & S. Goto: Response of striosomal opioid signaling to dopamine depletion in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease: a potential compensatory role. *Front Cell Neurosci* 7: 74, 2013.
5. Y. Yamamura, R. Morigaki, J. Kasahara, H. Yokoyama, A. Tanabe, S. Okita, H. Koizumi, S. Nagahiro, R. Kaji & S. Goto: Dopamine signaling negatively regulates striatal phosphorylation of Cdk5 at tyrosine 15 in mice. *Front Cell Neurosci* 7: 12, 2013.
6. A. Tanabe, Y. Yamamura, J. Kasahara, R. Morigaki, R. Kaji & S. Goto: A novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 (nilotinib) normalizes striatal motor behaviors in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 20;8:50, 2014.
7. Y. Terasawa, N. Yamamoto, R. Morigaki, K. Fujita, Y. Izumi, J. Satomi, M. Harada, S. Nagahiro, R. Kaji: Brush sign on 3-T t2*-weighted MRI as a potential predictor of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator therapy. *Stroke* 45;274-276, 2014.
8. N. Yamamoto, Y. Terasawa, J. Satomi, R. Morigaki, K. Fujita, M. Harada, Y. Izumi, S. Nagahiro, R. Kaji. Reversibility of ischemic findings on 3-tesla magnetic resonance T2*-weighted image after recanalization. *J Medical Invest* 61;190-196, 2014.

9. H. Koizumi, S. Goto, S. Okita, R. Morigaki, N. Akaike, Y. Torii, T. Harakawa, A. Ginnaga, & R. Kaji: Spinal central effects of peripherally applied botulinum neurotoxin A in comparison between its subtypes A1 and A2. *Front Neurol* 23;5:98, 2014
10. Mure H, Morigaki R, Koizumi H, Okita S, Kawarai T, Miyamoto R, Kaji R, Nagahiro S, Goto S. Deep brain stimulation of the thalamic ventral lateral anterior nucleus for DYT6 dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 92(6), 393-396, 2014.
11. Goto S, Morigaki R, Okita S, Nagahiro S, Kaji R. Development of a highly sensitive immunohistochemical method to detect neurochemical molecules in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from autopsied human brains. *Front Neuroanat* 3;9:22, 2015

著書 (英文)

1. R. Morigaki & S. Goto: Deep brain stimulation for essential tremor. In: T. Itakura (ed.). *Deep Brain Stimulation for Neurological Disorder-Theoretical Background and Clinical Application*. Springer, 2014 (in press). (著書)
2. N. Tani, R. Morigaki, R. Kaji & S. Goto: Current use of thalamic Vim stimulation in treating Parkinson's disease, *A Synopsis of Parkinson's Disease*, Dr. Abdul Qayyum Rana (Ed.), ISBN: 978-953-51-1229-7, InTech, DOI: 10.5772/57105, 2014. (著書)
3. N. Tani, R. Kaji & S. Goto: Deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease, *A Synopsis of Parkinson's Disease*, Dr. Abdul Qayyum Rana (Ed.), ISBN: 978-953-51-1229-7, InTech, DOI: 10.5772/57103, 2014. (著書)

著書 (和文)

1. 後藤 恵: ジストニアの病理・機能解剖. 梶龍児編. **ジストニアのすべて**. 診断と治療社、東京、pp. 39-47, 2013
2. 森垣龍馬: 重症度評価—Burke-Fahn-Marsden ジストニア評価スケール. 梶龍児編. **ジストニアのすべて**. 診断と治療社、東京、pp56-59, 2013
3. 森垣龍馬、梶龍児: 不随意運動. 飯森眞喜雄、内山真一郎、片山容一、岸本年史、水澤英洋編. **神経・精神疾患診療マニュアル**. 日本医師会雑誌, 142(2), S95-S96, 2013
4. 森垣龍馬、梶龍児: 不随意運動症の内科的治療. 高橋良輔編. **アクチュアル脳・神経疾患の臨床. パーキンソン病と運動異常**. 中山書店, pp64-70, 2013
5. 後藤 恵: DYT3 ジストニア (X-linked dystonia-parkinsonism: XDP, Lubag 症候群). **神経症候群 II**. 日本臨床、東京 pp. 271-275, 2014
6. 後藤 恵: DYT3. **Annual Review 神経 2015**. 中外医学社、pp. 27-34, 2015

学会発表

講演 (国内)

1. 後藤 恵: ジストニアの病態生理: 大脳基底核機能解剖. **第 54 回日本神経学会学術大会シンポジウム S(4)-7 不随意運動の病態生理**. 東京国際フォーラム (2013, 5.29.-6.1)
2. 瓦井俊孝, 森田光哉, 森垣龍馬, 藤田浩司, 野寺裕之, 和泉唯信, 後藤恵, 中野今治, 梶龍児. TFG 変異による運動ニューロン死のメカニズム. **第 54 回日本神経学会学術大会 (東京) 2013.5.29-6.1.**
3. 山村行生, 森垣龍馬, 笠原二郎, 横山宏典, 田邊彬恵, 大北真哉, 小泉英貴, 永廣信治, 梶龍児, 後藤恵. ドパミンシグナルはマウス線条体サイクリン依存性キナーゼ 5(Cdk5)のチロシン 15 残基リン酸化を抑制的に制御する. **Neuro2013 (京都) 2013.6.20-23.**
4. 宮本亮介, 武内俊明, 藤田浩司, 牟礼英生, 森垣龍馬, 後藤恵, 隅蔵大幸, 村山繁雄, 和泉唯信, 梶龍児. 小脳萎縮を認め、著明な全身性ジストニアを呈した一例. **第 4 回日本神経病理学会中国・四国地方会 (愛媛) 2013. 12. 15.**
5. 大北真哉、森垣龍馬、牟礼英生、宮本亮介、山本伸昭、溝淵佳史、後藤恵、梶龍児、永廣信治.

高インスリン血性高アンモニア血性症候群に合併した全身性ジストニアに対し脳深部刺激術を施行した1例. **第53回 日本定位・機能神経外科学会** (大阪) 2014. 2. 7.

6. 森垣龍馬、瓦井俊孝、小泉英貴、牟礼英生、大北真哉、溝渕佳史、永廣信治、梶龍兒、後藤恵. X-linked dystonia-parkinsonism のニューロペプチドYシステム. **第53回 日本定位・機能神経外科学会** (大阪) 2014. 2. 8.
7. 牟礼英生、小泉英貴、森垣龍馬、大北真哉、梶龍兒、永廣信治、後藤恵. ジストニックストームにおける治療法の検討-4例の自験例と文献的考察-. **第53回 日本定位・機能神経外科学会** (大阪) 2014. 2. 8.
8. 山本伸昭、寺澤由佳、藤田浩司、和泉唯信、梶龍兒、森垣龍馬、多田恵曜、里見淳一郎、永廣信治. 急性期虚血性脳卒中患者のT2*強調画像所見とその変化. **第39回脳卒中学会総会** (大阪) 2014. 3. 13-15.
9. 牟礼英生、森垣龍馬、小泉英貴、大北真哉、永廣信治、梶龍兒、後藤恵. ジストニアに対するDBS-淡蒼球刺激と視床刺激の併用-. **第73回 日本脳神経外科学会 学術総会** (東京) 2014. 10. 11.
10. 牟礼英生、森垣龍馬、大北真哉、佐光亘、梶龍兒、永廣信治、後藤恵. Meige 症候群に対するGPi-DBS. **第54回 日本定位・機能神経外科学会** (東京) 2015. 1. 17.
11. 大北真哉、森垣龍馬、牟礼英生、松田拓、宮本亮介、梶龍兒、永廣信治、後藤恵. Hypermyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellumに合併したジストニアに対し脳深部刺激術を施行した1例. **第54回 日本定位・機能神経外科学会** (東京) 2015. 1. 17.

講演 (国際学会)

1. Y. Mizobuchi, T. Okazaki, T. Kageji, K. Kuwayama, KT Kitazato, H. Mure, K. Hara, R. Morigaki, K. Matsuzaki, K. Nakajima, T. Fujihara and S. Nagahiro : A combination of interferon-beta and temozolomide augments anti-tumor effects through p73/YAP-mediated apoptosis by PML in glioblastoma, **The 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology held in conjunction with the 2013 SNO Scientific Meeting and Education Day**, San Francisco, Nov. 2013.
2. R. Miyamoto, T. Takeuchi, H. Sumikura, K. Fujita, H. Mure, R. Morigaki, S. Goto, S. Murayama, Y. Izumi, and R. Kaji. An autopsy case of predominant generalized dystonia in a patient with cerebellar atrophy. **The 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**, Stockholm, Sweden, Jun. 2014.

市民講座など

1. 後藤 恵: DYT3 ジストニアと線条体ニューロペプチドYシステム . **第5回徳島運動障害研究会、パークウェストン徳島** (2013.7.18.)
2. 後藤 恵: ジストニア: DBS と BTX 治療 . **第10回近畿ボツリヌス療法研究会、大阪** (2013. 11.9)
3. 後藤 恵: パーキンソン病の外科治療. **天草郡市医師会学術講演 本渡** (2013.11. 22)
4. 後藤 恵: ボツリヌス治療と脳深部刺激療法におけるリハビリテーションの役割. **日本リハビリテーション医学近畿地方会 大阪** (2014,9.20)

3 達成度 (自己評価)

2年間という短い期間ではあったが、脳卒中およびその他の難治性脳神経疾患についての研究・診療・教育を行ってきた。概ね満足できる達成度が得られたものとする。