

授与番号	甲第 1861 号
------	-----------

論文内容の要旨

Cerebrospinal fluid levels of oxidative stress measured using diacron-reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential tests in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy
(diacron-reactive oxygen metabolites テストおよび biological antioxidant テストを用いた Parkinson 病及び進行性核上性麻痺における脳脊髄液中酸化ストレスの測定)
(高橋健太, 岩岡和博, 高橋海, 鈴木啓生, 田口啓太, 山原加奈子, 前田哲也)
(Neuroscience Letters 令和3年5月掲載)

I. 研究目的

スーパーオキシド, 過酸化水素, ヒドロキシラジカルなどの活性酸素・フリーラジカルは生体内の様々な酸化還元過程で生成し生体に酸化ストレスを与える。パーキンソン病の発症および進行の背景病態には酸化ストレスの関与が知られている。しかし臨床的に酸化ストレスの程度を把握することは容易ではなく, 簡便な測定法は確立されていない。酸化ストレスは様々な全身疾患との関係も報告されており, 近年ではフェントン反応を用いて簡便に血液中の酸化ストレスおよび抗酸化力の測定が臨床医学およびスポーツ医学等の分野でも可能となっている。

本研究ではパーキンソン病および関連疾患における酸化ストレスの関与を明らかにするために, 脳脊髄液を用いて酸化ストレスを測定し病態との関連性を検討する。

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学脳神経内科・老年科で2015年から2020年までに経験したParkinson病(PD) 69 症例, 進行性核上性麻痺 (PSP) 14 例, 診断の過程で腰椎穿刺を行ったが中枢神経疾患が否定された 22 例の脳脊髄液について, Diacron International 社 (Grosseto, Italy) 製の自動分析装置を用いて diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) を用いて酸化ストレスレベルを, biological antioxidant potential (BAP) を用いて抗酸化能をそれぞれ測定し群間での差の有無および臨床背景との関連を検討した。3 群間以上の比較には Kruskal-Wallis 検定, 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

III. 研究結果

1. d-ROMs テストで測定された脳脊髄液中の酸化ストレスレベルは3群すべてで血漿中(およそ 250-300U. CARR) より著しく低くいずれも 20U. CARR を下回った.
2. BAP テストで測定された PSP 群の脳脊髄液中の抗酸化能は PD 群より有意に高かった (p=0.022).
3. PD 群においては振戦を認める群がそうでない群に比して有意に脳脊髄液中の抗酸化力が低い傾向にあった (p=0.004).
4. 疾患の重症度, 服薬内容, 罹病期間などの臨床背景と, 酸化ストレスおよび抗酸化能との間には有意な関連はなかった.

IV. 結 語

疾患の有無によらず, d-ROMs テストで計測された脳脊髄液中の酸化ストレスは非常に低く抑えられていた. これは脳脊髄液中における生体の恒常性維持機能によるものと思われた. BAP テストで計測された抗酸化能は PSP に比して PD で有意に低く, 酸化ストレスの高さに応じて上昇している可能性が考えられた. 両者は背景病理がタウオパチーあるいは α シヌクレイノパチーであり BAP テストは病態形成の違いを反映している可能性がある. PD 群では振戦を認める群で抗酸化力が低い傾向にあった. これは振戦を伴う PD においては伴わない群に比して酸化ストレスレベルも低いことに起因している可能性があり, 一般に振戦優位型の PD の予後は非振戦優位型より良いことの説明となりうる.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 眞瀬智彦 (救急・災害・総合医学講座災害医学分野)

副査 教授 古山和道 (生化学講座分子医科学分野)

副査 講師 石塚直樹 (内科学講座脳神経内科・老年科分野)

パーキンソン病(PD)の発症および進行の背景病態には酸化ストレスの関与が知られている。血液では、全身の病態に左右され病態を反映しないため、脳脊髄液に注目した。PD, 進行性核上性麻痺(PSP)等の関連疾患患者から腰椎穿刺により採取した検体の diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs), および biological antioxidant potential (BAP) を測定し、それぞれ酸化ストレスレベル, 抗酸化能として、病態との関連性を検討した。脳脊髄液中の酸化ストレスレベルは、すべてで血漿中より著しく低くかった。PSP 群の脳脊髄液中の抗酸化能はPD 群より有意に高かった。またPD 群においては振戦を認める群がそうでない群に比して有意に脳脊髄液中の抗酸化力が低い傾向にあった。

本論文は、PD 及び PD 関連疾患の脳脊髄液を用いた酸化ストレスを測定し、その鑑別診断、予後診断に役立つ有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

diacron-reactive oxygen metabolites テストおよび biological antioxidant テストを用いた Parkinson 病及び進行性核上性麻痺における脳脊髄液中酸化ストレスの測定について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

1) Impaired metabolism of kynurenine and its metabolites in CSF of parkinson' s disease (岩岡和博, 他6名と共著), Neuroscience Letters, 714(2020):Article 134576

2) 舌下神経麻痺を呈した侵襲性アスペルギルス症の1例 (加藤正義, 他3名と共著), 神経治療学 36 卷, 2号:P 96-99.