
厚生科学研究特定疾患対策研究事業

「パーキンソン病の定位脳手術の適応と
手技の確立に関する多施設共同研究」

平成 12 年度 研究報告書

ANNUAL REPORT FOR THE MULTICENTRIC RESEARCH STUDY
ON THE SKILL AND INDICATION OF SURGICAL THERAPY
FOR PARKINSON'S DISEASE

平成 13 年 3 月

主任研究員 (班長) 湯 浅 龍 彦

目次

[I] 総合研究報告

- パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究・・・1
国立精神・神経センター国府台病院 主任研究者 湯浅 龍彦

[II] 平成12年度ワークショップ

1. 視床下核をめぐる神経回路網・・・7
近畿大学医学部神経生理学 稲瀬 正彦
2. 視床下核刺激に対する淡蒼球ニューロンの反応・・・9
信州大学第三内科 橋本隆男
3. パーキンソン病に対する視床下核刺激の効果(第2報)・・・11
日本大学医学部脳神経外科学 片山容一
4. パーキンソン病に対する神経移植・再生療法・・・13
岡山大学医学部脳神経外科 伊達 勲

[III] 平成12年度分担研究報告

大脳基底核の解剖・神経生理

1. 大脳基底核の脳幹および脊髄下行路への関与・・・17
中野勝磨¹⁾、栢原哲郎²⁾、堤智 齊²⁾、宇城啓至²⁾、
1) 鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・放射線技術学科、2) 三重大学・医学部・第一解剖
2. パーキンソン病モデルサルにおける淡蒼球ニューロンの活動変化・・・19
南部 篤、金田勝幸、徳野博信、高田昌彦
東京都神経科学総合研究所
3. 淡蒼球ニューロン発火頻度とパーキンソン症状との関係ー術中ニューロン記録の解析-・・・21
橋本隆男¹⁾、多田 剛²⁾、丸山哲弘³⁾、山田隆三⁴⁾
1) 信州大学第三内科、2) 信州大学脳神経外科、3) 鹿教湯病院神経内科、
4) 鹿教湯病院脳神経外科

パーキンソン病の内科的治療

4. パーキンソン病患者治療の現状・・・23
長谷川一子、三井公彦¹⁾、高橋俊毅²⁾
国立相模原病院神経内科、1) 同 脳神経外科、2) 同 外科
5. 日内変動を示すパーキンソン病患者に対するL-DOPA単剤の有効性・・・25
近藤智善、広西昌也 和歌山県立医科大学 神経内科

6. 過敏反応性を獲得したドパミン受容体に対するアゴニスト半減期長短の影響・・・27
阿部康二、柏原健一、真邊泰宏、村上哲郎、割田 仁 岡山大学神経内科

無痙攣性通電療法・他

7. パーキンソン病に対する通電療法・・・29
川井 充、○重藤寛史、大石健一、山本敏之、大矢 寧、小川雅文、本橋伸高¹⁾、中井哲慈²⁾
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科、1) 同精神科、2) 同麻酔科

8. 修正電気けいれん療法の脳血流に与える影響・・・31
松田博史¹⁾、高野晴成^{1) 2)}、本橋伸高²⁾、西川将巳¹⁾、大西 隆¹⁾、
小川賢一³⁾

1) 国立精神・神経センター武蔵病院放射線科、2) 国立精神・神経センター武蔵病院精神科、
3) 横浜市立大学医学部麻酔科

9. てんかん発作によりパーキンソン症状に改善を認めた一例・・・33
石川 厚、牧野邦比古、佐藤俊哉、出塚次郎 国立療養所西小千谷病院神経内科

内科的治療から外科的治療へ

10. 定位脳手術に踏み切ったパーキンソン病の2例・・・35
- 内科治療から外科治療へ移行の時期をどうするか -

湯浅龍彦、西宮 仁、黒川克郎、山田滋雄
国立精神・神経センター国府台病院神経内科

11. パーキンソン病の定位脳手術 - 新たに始めた当院における経験 -・・・37
中野今治、藤本健一、川上忠孝、加藤正哉¹⁾、増沢紀男¹⁾

自治医科大学神経内科、1) 自治医科大学脳神経外科

12. パーキンソン病の1亜型としてのびまん性レビー小体病—定位脳手術の適応に関する考察—39
久永 欣哉、神 一敬²⁾、佐藤 信行²⁾、望月 廣²⁾、高橋 博達³⁾、高橋 信雄³⁾、安藤 肇史⁴⁾、
岩崎 祐三¹⁾

国立療養所 宮城病院 臨床研究部・神経内科、1) 国立療養所 宮城病院、2) 同 神経内科、
3) 同 リハビリテーション科、4) 同 脳神経外科

13. パーキンソン病の定位脳手術における自発性・抑うつ性・強迫性に関する検討・・・41
丸山哲弘¹⁾、片井 聡¹⁾、橋本隆男²⁾、池田修一²⁾

1) リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科、2) 信州 大学第3内科

定位脳手術(1) <振戦・班登録症例>

14. 内科的治療に抵抗する安静時振戦を主とする一側パーキンソニズムに対する不確帯DBSの
治療効果・・・45

田代邦雄¹⁾、澤村 豊²⁾、北川まゆみ³⁾、村田純一³⁾、菊地誠志¹⁾

1) 北海道大学神経内科、2) 北海道大学脳神経外科、3) 札幌麻生脳神経外科病院

15. 振戦に対する視床VIM核DBSの有用性と適応・・・46
飛松省三¹⁾、島史雄¹⁾、石堂克哉²⁾

1) 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学、2) 貝塚病院機能神経外科

16. パーキンソン病定位脳手術研究班のプロトコールによる症例の検討・・・48
 大本堯史¹⁾、富田 享¹⁾、阿部康二²⁾、柏原健一²⁾、伊達 勲¹⁾、竹内 亮¹⁾、小林和樹¹⁾、
 藤原賢次郎¹⁾、平下浩司¹⁾
 1) 岡山大学脳神経外科、2) 岡山大学神経内科
17. パーキンソン病定位脳手術の自験手術成績：第2報・・・50
 渥美哲至¹⁾、横山徹夫²⁾、清水貴子¹⁾、杉浦 明¹⁾、伊藤充子¹⁾、白川健太郎¹⁾、大橋寿彦¹⁾
 杉山憲嗣²⁾、宮嶋裕明³⁾
 1) 聖隷浜松病院神経内科、2) 浜松医科大学脳神経外科、3) 浜松医科大学第一内科
18. ヒト羊膜不死化細胞のカプセル化 - パーキンソン病への応用の可能性について -・・・52
 大槻泰介¹⁾、櫻川宣男²⁾、仲間秀幸¹⁾²⁾、伊達 勲³⁾、古川昭栄⁴⁾
 1) 国立精神・神経センター武蔵病院脳神経外科、2) 同 神経研究所疾病研究第五部
 3) 岡山大学医学部脳神経外科、4) 岐阜薬科大学

満足度調査・新技術

19. パーキンソン病定位脳手術患者の満足度調査・・・54
 葛原茂樹、内藤 寛 三重大学神経内科
20. 視床下核刺激術症例のアンケートによる満足度評価・・・56
 渥美哲至¹⁾、横山徹夫²⁾、片山容一³⁾、杉浦 明¹⁾、清水貴子¹⁾、杉山憲嗣²⁾、金森雅夫⁴⁾
 1) 聖隷浜松病院神経内科、2) 浜松医科大学脳神経外科、3) 日本大学脳神経外科、
 4) 浜松医科大学公衆衛生
21. パーキンソン病に対する自家胸部交感神経節移植 - 移植一年後の臨床評価 -・・・58
 板倉 徹、中尾直之、垣下浩二、上松右二 和歌山県立医科大学脳神経外科

定位脳手術(2)<淡蒼球>

22. パーキンソン病に対する一側定位淡蒼球破壊術の長期予後・・・60
 横地房子¹⁾、高橋宏²⁾、沖山亮一¹⁾、谷口 真²⁾、浜田生馬³⁾、長谷川有美³⁾
 1) 東京都立神経病院神経内科、2) 同 脳神経外科、
 3) 東京都神経科学総合研究所システム生理
23. Posteroventral pallidotomy の効果と問題点・・・62
 亀山茂樹、富川 勝、福多真史、師田信人、大石 誠
 国立療養所西新潟中央病院脳神経外科
24. 30年前に pallidotomy 施行後、反対側に DBS electrode を設置した一例・・・64
 竹内重二¹⁾、山上達人¹⁾、斎木英資²⁾、久野貞子³⁾、水田英二³⁾、山崎俊三³⁾
 1) 京都きづ川病院脳神経外科、2) 京都大学医学部神経内科、
 3) 国立療養所宇多野病院臨床研究部
25. パーキンソン病に対する淡蒼球刺激術 - その効果と機序について -・・・66
 板倉 徹、小倉光博、中尾直之 和歌山県立医科大学脳神経外科

定位脳手術(3)<両側手術・他>

26. 一側淡蒼球凝固術後の対側手術 - 凝固術と脳深部刺激術の対比 -・・・68

安藤肇史¹⁾、久永欣哉²⁾、仁村太郎¹⁾、吉本高志³⁾

1) 国立療養所宮城病院脳神経外科、2) 同 神経内科、3) 東北大学医学部脳神経外科

27. 両側手術例における合併症の検討・・・70
大本堯史、平下浩司、富田 享 岡山大学脳神経外科

28. L-dopa 薬物動態に対する淡蒼球破壊術の影響・・・72
久野貞子¹⁾、武内重二^{1,2)}、水田英二¹⁾、山崎俊三¹⁾、齋木英資^{1,3)}

1) 国立療養所宇多野病院臨床研究部、2) 京都きづ川病院脳神経外科、3) 京都大学医学部神経内科

29. Pallidotomy 後の大脳脚萎縮と臨床症状との関係について・・・74
加藤丈夫¹⁾、安達真人²⁾、栗村正之¹⁾ 1) 山形大学第三内科、2) 山形大学放射線科

定位脳手術(4) <視床下核>

30. Pallidotomy と視床下核刺激療法の比較・・・76
横地房子¹⁾、高橋 宏²⁾、沖山亮一¹⁾、谷口 真²⁾、浜田生馬³⁾、長谷川有美³⁾

1) 東京都立神経病院神経内科、2) 同 脳神経外科、3) 東京都神経科学総合研究所システム生理)

31. パーキンソン病に対する視床下核 DBS の特徴と適応・・・78
島 史雄¹⁾、宮城 靖²⁾、飛松省三¹⁾、谷脇予志秀³⁾

1) 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理、
2) 貝塚病院機能神経外科、3) 同 神経内科

32. パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の長期(2年)成績・・・80
片山容一¹⁾、水谷智彦²⁾、山本隆充¹⁾、吉橋廣一²⁾

1) 日本大学医学部脳神経外科、2) 日本大学医学部神経内科

33. 両側視床下核電気刺激療法後、L-dopa を大幅に減量し得た一例・・・82
横山徹夫¹⁾、杉山憲嗣¹⁾、清水貴子²⁾、渥美哲至²⁾、宮嶋裕明³⁾、溝口功一⁴⁾

1) 浜松医科大学脳神経外科、2) 聖隷浜松病院神経内科、3) 浜松医科大学神経内科
4) 国立静岡病院神経内科

34. 脳形態の標準化によるパーキンソン病の視床および淡蒼球破壊術の評価・・・84
松田博史¹⁾、大西 隆¹⁾、大槻泰介²⁾

1) 国立精神・神経センター武蔵病院 診療部 2) 同 脳神経外科

ビデオによる症例検討

35. Alien hand sign や closing-in 現象を呈した sorticobasal degeneration 疑われる1例・・・86
井上雄吉、藤木勇治²⁾

富山県高志リハビリテーション病院内科、2) ハビリテーション科

36. 数週間持続する off 状態を繰り返すパーキンソン病の1例・・・88
西宮 仁、黒川克郎、山田滋雄、湯浅龍彦

国立精神・神経センター国府台病院 神経内科

37. 慢性硬膜下血腫の手術治療後に著明な改善をしたパーキンソン病の1例・・・89

山田滋雄、亀井啓史、黒川克郎、西宮 仁、湯浅龍彦、大原宏夫¹⁾
国立精神・神経センター国府台病院 神経内科、1) 同脳外科

38. 著明な DID と motor fluctuation を認めた若年性パーキンソンニズムの 1 例 91
富川 勝、亀山茂樹、師田信人、大石 誠、石川 厚¹⁾
国立療養所西新潟中央病院 脳神経外科、1) 国立療養所西小千谷病院 神経内科

39. 淡蒼球内節破壊術と視床下核脳深部刺激療法の適応・効果の比較
その 1 : DID が軽い症例の motor fluctuation に対する palidotomy の効果 92
その 2 : DID が目立った症例に対する視床下核脳深部刺激療法の効果
冲山亮一、横地房子、谷口 真 1)、高橋 宏 1)、長谷川有美 2)、浜田生馬 2)
1) 東京都立神経病院神経内科、脳神経外科*
2) 東京都神経科学総合研究所生理学部門**

40. Subthalamus (zona incerta) の深部脳刺激による近位筋優位の粗大な振戦の治療
効果について」 94
北川まゆみ、村田純一、菊地誠志、田代邦雄 1)、澤村 豊 2)
札幌麻生脳神経外科病院、1) 北海道大学神経内科、2) 同脳神経外科

[IV] 研究報告書抄録 (3 年間のまとめ) 95

[V] 小委員会報告 105

- 1. パーキンソン病定位脳手術の対象症候と除外基準
- 2. 視床手術に対するコメント
- 3. 淡蒼球手術 (凝固) に関するコメント
- 4. 視床下核手術適応基準に関するコメント

[VI] 研究成果の刊行に関する一覧表 119

[VII] 平成 12 年度研究者名簿 133

[VIII] その他 137

[I] 統括研究報告

パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究

（主任）研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター-国府台病院部長

研究要旨：本研究班は我が国におけるパーキンソン病の定位的脳手術の適応基準の作成と手技の確立を目標に平成10年度に発足した。研究班構成の理念は、術者と評価者を分けること、そして術前術後の運動機能や認知機能の改善を評価することである。実施した作業は、(1) 班研究を進める為の共通基盤作り（共通のインフォームドコンセント様式の作成、班研究共通評価バッテリーの整備、ケースカードの作成）、(2) 過去の手術例の予後調査、(3) 大脳基底核の基礎生理学的研究、(4) 患者登録と経過観察、そして(5) 手技確立の為の個別研究（内科側からみた手術適応、外科からみた技術の開発、認知機能への影響の調査）である。

結果と進捗状況：パーキンソン病の振戦に対する視床破壊術は、長期的にも効果が期待できる。淡蒼球内節破壊術の効果は長期経過中には効果が減弱する。しかし、患者サイドの満足度からは満足している様子も伺え、手術の可否は必ずしも運動評価のみでは論じられない側面が認められた。平成13年1月現在184件の症例が研究班プロトコールの下に経過観察中である。

尚、本研究班ではパーキンソン病の患者に定位脳手術を実施する場合の登録基準を作成した。これは、研究班の脳外科医と神経内科医の共同作業で策定したものであり、本邦にてパーキンソン病の定位脳手術の実施例が急速に増加している現状では、この登録基準に、手術指針としての役割を期待するのが良いと考える。

分担研究者氏名：湯美哲至（聖隷浜松病院神経内科）、阿部康二（岡山大学医学部分子神経遺伝学神経内科学）、安藤肇史（国立療養所宮城病院脳神経外科）、石川厚（国立療養所西小千谷病院神経内科）、板倉徹（和歌山県立医科大学脳神経外科）、井上雄吉（富山県高志リハビリ病院内科）、大江千廣（日高病院機能脳外科ガンマーナイフセンター）、大槻泰介（国立精神・神経センター武蔵病院脳神経外科）、大本堯史（岡山大学医学部脳神経外科）、片山容一（日本大学医学部脳神経外科学）、加藤丈夫（山形大学医学部第三内科）、川井充（国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部神経内科学）、亀山茂樹（国立療養所西新潟中央病院脳神経外科）、楠正（日本疫学学会）、葛原茂樹（三重大学医学部神経内科）、久野貞子（国立療養所宇多野病院臨床研究部神経変性疾患・神経薬理学・臨床神経学）、近藤智善（和歌山県立医科大学神経内科）、澤村豊（北海道大学医学部脳神経外科）、島史雄（九州大学医学部脳神経病研究施設臨床神経生理部門）、島本宝哲（久留米大学医学部脳神経外科）、高橋宏（都立神経病院脳神経外科）、田代邦雄（北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野）、武内重二（京都きづ川病院脳神経外科）、飛松省三（九州大学医学部脳神経病研究施設臨床神経生理部門）、中野今治（自治医科大学神経内科）、中野勝磨（三重大学医学部解剖学）、楢林博太郎（楢林神経内科クリニック）、南部篤（東京都神経科学総合研究所病態神経生理学研究部門）、橋本隆男（信州大学医学部第三内科）、長谷川一子（北里大学医学部神経内科）、波多野和夫（国立精神・神経センター精神保健研究所）、久永欣哉（国立療養所宮城病院臨床研究部神経内科）、松田博史（国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部）、丸山哲弘（リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科）、水谷智彦（日本大学医学部神経内科）、横地房子（都立神経

病院神経内科）、横山徹夫（浜松医科大学手術部脳神経外科）。

A. 研究の背景と目的

近年諸外国はじめ本邦においてもパーキンソン病の手術療法が実施される機会が増加してきている。それは、過去10数年の間に長期薬物療法に効果の減弱や効果の不安定、薬剤に関連した異常運動（ドーパ関連ジスキネジア：DID）の出現など臨床上の様々な問題点が指摘されるようになったからである。このような背景の中パーキンソン病に対する定位脳手術が再び見直され国内外で広く実施される機運になってきたのである。

しかも平成12年には深部電気刺激療法が健康保険適応となり、パーキンソン病に対する実施例の増加をもたらしている。しかし、本邦のパーキンソン病に対する手術の適応に関しては未だ一定の基準が設けられているわけではなく、ともすると各施設、いや各術者の手術基準で実施されているのが現状であろう。

そのような中でパーキンソン病の定位脳手術に関して我が国の研究者が集まり、一定の手術基準を設けることは極めて重要な課題である。

本研究班は、このような時代背景の中、平成10年度から本邦独自の1) パーキンソン病に対する定位脳手術の適応基準を作成することを目的として発足した。

この目的を達するためには、手術成績を正當に評価するシステムの確立が重要で、その為に術者であ

る脳神経外科医だけの評価によらず、神経内科医が参加したチームが必要と考え研究班メンバーが選ばれた。評価項目には、運動機能の側面のみならず高次脳機能や神経心理に与える影響、手術に関連する副作用、長期の効果、術前術後の臨床病態研究、患者側の満足度などが含まれることが重要と考えた。

B.研究方法

(1) 研究班のサブ組織：

本研究を支えるサブ研究組織として、脳外科と神経内科よりなる手術の適応を評価するチーム、術前術後の高次脳機能を評価するチーム、基礎病態を研究する基礎神経生理チーム、脳の機能画像を検討するチームを設けた。

(2) 研究班としての基盤整備事業：実施すべき準備作業として、①過去の文献的レビュー、②定位脳手術の患者登録基準の作成、③班共通のインフォームドコンセントの作成、④共通評価バッテリー（運動機能評価基準、うつ状態評価スケール、ADL評価スケールなど）の整備、⑤班共通の手術ケースカードの作成を行った。

(3) 研究課題：

研究課題は、パーキンソン病の定位脳手術の実施に当たって当然必要とされる各分担研究者毎の個別研究を一つの柱とし、これに班共通の課題として手術登録患者の登録と経過観察を実施した。

(4) 倫理面への配慮：各個別研究にあつては各施設毎の倫理委員会を経た研究課題であることを前提とし、班の共通課題であるパーキンソン病の定位脳手術に関しては共通のICフォームを整備すると共に、実施に当たっては書面による患者の同意を義務づけた。

C.研究結果：

(1) 研究班研究事業推進の基盤整備：班研究を推進するための基盤整備として、①過去の文献的レビュー、②定位脳手術の患者登録基準の作成、③班共通のインフォームドコンセントの作成、④共通評価バッテリー（運動機能評価基準、うつ状態評価スケール、ADL評価スケールなど）の作成、⑤班共通の手術ケースカードの作成を行った（平成11年度報告書参照）。

(2) 共通プロトコールに則した登録症例数：

平成13年1月までの登録症例数は、184例であり、その内ケースカードにて確認できた症例数は173例（回収率94%）であった。手術手技別の内訳は、視床破壊術46例、視床刺激術27例、淡蒼球破壊術53例、淡蒼球刺激術13例、視床下核刺激術25例、その他9例であった。研究班発足時にお

ける最初の3年間の登録症例目標数は90症例であったので、すでにその目標は達成した。

平成12年度は本研究班の3年目に当たるが、術後患者の長期的経過観察が必要である。

現在までの経過観察期間は、長期で36カ月から短期で1カ月（中央値17カ月）である。従って今後半年ないし1年の更なる経過観察が必要である。

(3) 個別研究成果：

①<予後調査と患者の満足度>

568名の神経内科医にアンケート調査を実施し（葛原平成11年度）、279名から回答を得た（回収率49%）。これらの医師が担当するパーキンソン病患者中、定位脳手術の既往患者は380名であった。それらの中で神経内科医が手術が有効と判定したものの割合は、視床破壊術が75%、視床刺激が67%、淡蒼球刺激が63%、淡蒼球破壊術が49%、視床+淡蒼球破壊術が47%、視床下核刺激が41%であった。長期効果では、視床破壊術については、3年後にも80%が有効であった。一方、淡蒼球破壊術の効果は短期に留まった。

上記の結果を受けて、平成12年度には手術を受けた患者自身を対象に手術効果と満足度が調査された。対照は、本研究班の班員施設、および日本神経学会認定教育施設、計38施設における術後患者である。回答症例数80例（回収率58.4%）で、術式の内訳は、視床破壊術17例、淡蒼球破壊術31例、視床下核DBS12例、その他20例であった。

振戦、手足の痛み、筋強剛、寡動、wearing off、ドーパ誘発性ジスキネジア（DID）はすべての術式で改善を見た。視床下核DBSではこれに加えてすくみ足、on-offにも効果があり、さらに淡蒼球破壊術では突然のoffや易転倒にも効果が見られた。手術の有効割合（うち効果減弱割合）は、視床破壊術が94%（41%）、淡蒼球破壊術が84%（32%）、視床下核DBSが75%（25%）で、患者の9割が定位脳手術に満足していた。同様の調査は、渥美班員によってもまされ、視床下核DBSの満足度と自覚症状の改善についてアンケート調査が実施され、63人中、49人から回答あり、そのうち視床下核DBSの20人中で85%の患者が手術結果に満足していた。

②<内科からみた手術適応>

内科的な見地からすると内科的治療の工夫、新薬の登場により手術適応症例はそれ程多くはないというのが偽らざる印象である。内科医が手術適応と考えた症例であっても一般的にはどちらかと言えば手術回避の傾向にあった。その理由は、漠然とした手

術への拒否感と共に、予後や転帰に関するエビデンスの不足、内科療法と手術療法成績の対比に基づいたエビデンスの不足などがあげられた（長谷川班員）。近藤班員からは、L-DOPA 単剤使用の有効性についての報告がなされた。

③<基礎的病態研究>

大脳皮質を電気刺激して、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節からニューロン活動を記録すると、早い興奮と、それに続く抑制、遅い興奮という3相のパターンが示される。MPTP モデルでは、正常と比べて、淡蒼球内節での抑制相と遅い興奮相が減弱を示した（南部班員）。橋本班員は、淡蒼球内節活動異常の役割を明らかにする目的で、術中の淡蒼球ニューロンの発火頻度と症状との相関について検討し、パーキンソン症の寡動は淡蒼球内節の活動亢進が中心機序であることが示された。

④<認知機能への影響>

丸山班員は、淡蒼球破壊術後のQoLに最も影響をもたらすと考えられる精神機能について検討した。抑うつと不安は術後に有意に減少した。QoLは、術後有意に向上した。また、亀山班員は、視床手術（Th）と淡蒼球手術（PVP）の高次脳機能への影響を検討し、PVPでは術直後に知的機能が一過性に有意に低下したが1ヶ月後では認知機能に対する影響を認めなかった。情動面ではThで抑鬱，社会的内向性が改善し，PVPで心氣的傾向が改善した。

⑤<視床手術>

VIM 核刺激（VIM-DBS,20例）では再発がなく全例に効果が持続した（島、飛松班員）。

⑥<淡蒼球手術>

久野班員は、L-dopa 負荷テストを行なって pallidotomy の臨床効果を検討した。pallidotomy は薬効の切れた時の症状を改善し、その効果は1年以上続いた。Posteroventral pallidotomy (PVP) は、固縮・DID に対する有効性は高いが、wearing/off は再燃することが多く、凝固巣の作成方法を検討する必要がある。横地班員によれば、ADL スコアおよび motor スコアとも術後6ヶ月までは有意に低下したがその後は術前と有意差がなかった。(2)DID に対しては、術後有意な改善が持続した。DID による disability(UPDRS 33) は術後1年以上、5年までの経過観察期間中改善が持続した。(3) wearing off は術後1-2年で再現し、術後2-3年目頃から次第に悪化した。安藤班員は、両側手術の適応がある場合には、一側淡蒼球凝固術の対側手術は刺激術を行うべきであるとした。板倉班員は、パーキンソン病に対する淡蒼球刺激術を実施し、術

前後に有意に改善の見られた症状は tremor と rigidity であった。一方 bradykinesia には効果が少なかった。gait disturbance、posture なども症例によっては効果があったが、全体的には有効とは言い難かった。

⑦<視床下核刺激療法>

片山班員によれば、STN 刺激療法は off-period の L-dopa の効果を補うことができる。STN 刺激は、tremor と rigidity に対して病期の進行にかかわらず効果がある。しかし akinesia に対する効果は失われる。

⑧<研究班関連施設における合併症調査>

当研究班に所属する関連施設に対してパーキンソン病の定位脳手術実施例における合併症をアンケート調査した。研究班登録例184例中11例(6.00%)に合併症が見られた。内訳は、出血3例(1.63%)、感染6例(3.26%)、装置の事故1例(0.05%)、視覚障害1例(0.05%)であった。

D. 考察

本研究班は、パーキンソン病の定位脳手術の基準作成のために組織された。過去3年間の成果としては、登録症例数も当初の目標を達成し、脳外科医と神経内科医が一つのテーブルについて一緒に論議する研究スタイルが定着した点は大きな成果と考える。

現在我が国では班研究関連施設以外で、極めて多くのパーキンソン病の手術がなされつつあるのが現実であり、当研究班としては、可及的速やかに手術基準を示す必要がある。しかし、本研究班の登録症例は、現在経過観察段階にあって、そこからのエビデンスは未だ結論に至らないのが現状である。このような段階にあっては、本研究班で論議を尽くした手術登録基準を一次的指針とするのがより適切であると考えられる。そして、パーキンソン病の手術がある一定のレギュレーションの下で実施されることが望ましいと考える。

これまでの分担研究者の個別研究の結果から、各手術手技に関しては以下のように考えられる。

(1)パーキンソン病の振戦に対する視床手術は、術後3年の経過でも有効性を保つ症例が多く(80%)、登録基準を一つの指針として手術がなされるならば、臨床の治療手段として意義はあるものと考えられる。

(2)淡蒼球内節手術に関しては、固縮やジスキネジアに対する有効性が期待されるが、wearing-off に対する効果長期的には期待出来ないであろう。しかし、患者さんのQOLという立場からすると、多くの方が手術に満足されている側面もあり、手術に

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（総合）研究報告書

期待する内容をどこに設定し、また治癒（改善）期間をどれくらいに設定したらよいのかということも討議が必要である。

（3）視床下核刺激療法（主としてDBS）は現在パーキンソン病の手術療法の主流になろうとしている術式である。未だ多くの検討課題を残している方法であり、これの手術適応に関しては、時間を掛けて決めなければならないであろう。本法ではl-dopaの減量に期待がもたれる。

E. 結論：

3年間を通して、脳外科と神経内科が共同で治療に当たるというチームワークが確立された点は、我が国の治療研究上意義深いと考えた。現在184件の登録症例の経過を観察中であり、ここから得られる結果を待ちたい。

F. 班研究活動

過去3年間に実施した主な研究活動は以下の通りである。

- ① 研究報告会 3回、
- ② 夏季ワークショップ 3回、
- ③ ビデオによる症例検討会（演題総数 26 題）
- ④ 一般市民公開講座 1回であった。

G. 参考文献

- 1) 厚生省特定疾患対策研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究班」平成10年度報告書
- 2) 同 平成11年度報告書

[II] 平成12年度 ワークショップ

視床下核をめぐる神経回路網

研究者 稲瀬正彦 近畿大学医学部・第一生理・教授

研究要旨

大脳皮質一線条体投射と、大脳皮質一視床下核投射について神経解剖学的な実験を行った。大脳皮質運動関連領域からの投射は、各組み合わせで、重複や分離のパターンを示した。結果から、大脳基底核をめぐる神経回路は、大きく、運動、認知、情動に関与する三つの並列ループからなることと、その中で視床下核がこの三つの並列ループ全てに対する興奮性推進力として作用する可能性を考察した。

A. 研究目的

パーキンソン病の病態生理および同病に対する定位脳手術の奏功機序を解明するにあたって、大脳基底核を中心とする神経回路網の理解が不可欠である。DeLongらによって提唱された、直接路と間接路を中心とする神経回路モデルは、パーキンソン病に対する定位脳手術の奏功機序をうまく説明できるので、広く知られている。このモデルは、わかりやすく、大変優れたモデルと考えられるが、いくつか解決すべき問題点を有している。今回はその中で、大脳基底核をめぐる神経回路における情報処理が、並列的なのか収斂的なのか、という観点から、検討を行った。すなわち、異なる大脳皮質領域から送られてきた情報が、大脳基底核をめぐる間に、互いに混じり合うのかどうか、という点である。特に、大脳皮質一線条体投射と、大脳皮質一視床下核投射について神経解剖学的な実験を行い、その結果から、大脳基底核全体の神経回路と、その中で視床下核の役割について考察した。

B. 研究方法

実験は、ニホンザルを対象し、順行性二重標識法を用いて行った。あらかじめネンブター麻酔下で頭部固定と脳領域へアクセスするための手術を行い、回復した後、電気生理学的に、すなわち皮質内微小電流刺激と感覚刺

激に対する神経細胞応答により、大脳皮質一次運動野、運動前野、補足運動野、前補足運動野などを同定した。続いて、同定した領域のうち二つに、それぞれ順行性神経標識物質であるWGA-HRPとBDAを注入し分けた。一定の生存期間後、灌流固定し、50 μ mの凍結切片を作成、それぞれの物質を可視化した後、光顕下で線条体と視床下核における順行性標識を観察した。本法は、同一個体、さらには同一標本で、異なる領域からの投射を同時に観察できる利点を有する。なお、本実験は、米国実験動物資源協会の「実験動物の管理と使用に関する指針」（1996）に則って行った。

C. 研究結果

大脳皮質一線条体投射については、一次運動野と補足運動野からの投射は、それぞれ被殻の外側と内側に強いものの、その中間部でかなり重なり合っていた(Inase et al. 1996)。補足運動野と運動前野からの投射も、被殻の内側で重なり合っていた(Takada et al. 1998)。一方、前補足運動野と補足運動野からの投射は、前後に分かれて分布し、ほとんどかなり重なり合っていなかった(Inase et al. 1999)。大脳皮質一視床下核投射に関しては、一次運動野と補足運動野からの投射は、体部位局在性に、それぞれ外側と内側に分布していた

(Nambu et al. 1996)。前補足運動野と補足運動野からの投射は、内側ではほぼ重なり合っていた (Inase et al. 1999)。これら運動領野からの投射は、視床下核の大部分を占めた。

D. 考察

今回の結果と他の研究者によるこれまでの結果から、大脳皮質—線条体—淡蒼球・黒質網様部—視床—大脳皮質とめぐる回路は、大きく、運動、認知、情動に関与する三つの並列ループになっていると考えられる。三つのループは、それぞれ、大脳の運動皮質、連合皮質（ただし前補足運動野を含む）、辺縁皮質から始まり、大脳基底核内では別々のルートを経由し、視床を介して、元の皮質へ戻る。その中で視床下核は、主に運動皮質から入力を受けることに加えて、1) 興奮性の出力を送ること、2) 狭い領域から淡蒼球や黒質網様部の広い領域に投射があること、3) 大脳皮質からの刺激を一番速く淡蒼球や黒質網様部に伝えること、などの特徴を有する。これらから、視床下核は、大脳基底核における興奮性推進力として作用できる位置に存在しており、また、運動皮質からの情報を他のループに伝える役割を担っている可能性があると考えられる。

E. 結論

大脳基底核をめぐる神経回路は、それぞれ運動、認知、情動に関与する三つの並列ループからなっており、その中で視床下核は三つの並列ループ全てに対する興奮性推進力として作用している可能性がある。

F. 研究発表 論文発表

Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci*, 16: 2671-2683.

Inase M, Sakai ST, Tanji J (1996) Overlapping corticostriatal projections from the supplementary motor area and the primary motor cortex in the macaque monkey: an anterograde double labeling study. *J Comp Neurol*, 373: 283-296.

Takada M, Tokuno H, Nambu A, Inase M (1998) Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: Segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp Brain Res*, 120: 114-128.

Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M (1999) Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Res* 833: 191-201.

視床下核刺激に対する淡蒼球ニューロンの反応

分担研究者 橋本隆男 信州大学医学部第三内科講師

研究協力者 Christopher M Elder, Mahlon R DeLong, Jerrold L Vitek
Department of Neurology, Emory University

研究要旨

サルのパーキンソン病モデルで一側視床下核に刺激電極を植え込み、刺激の症状に対する効果と淡蒼球ニューロンの発火に対する効果を検討した。視床下核の135Hz高頻度刺激により寡動と筋固縮が改善した。淡蒼球外節、内節のニューロンは刺激から3-7msの潜伏時間で発火の増加が生じ、平均発火頻度は増加した。刺激中、発火間隔比較的一定だった。視床下核高頻度刺激は淡蒼球内節の発火を等間隔高頻度発火に変えることにより病的な信号伝達を遮断する可能性がある。

A. 研究目的

視床下核高頻度電気刺激はパーキンソン病症状を改善する。その効果が破壊術と同等であることから、これまで高頻度刺激効果の機序は、刺激部位または投射先の活動を低下させることが予想されてきた。我々は、高頻度刺激効果の生理学的機序を明らかにする目的で、サルのパーキンソン病モデルで一側視床下核の電気刺激を行った。刺激のパラメータを変えて寡動を中心とした症状に対する効果を判定し、刺激による淡蒼球の神経細胞活動の変化を調べた。

B. 研究方法

アカゲザル (*macaca mullata*) 2頭、ブタオザル (*macaca nemestrina*) 1頭に1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の筋内注射を反復した後、あるいは筋内投与せずに一側内頸動脈からのMPTP注入を行って、内頸動脈注入側の対側半身に中等度、同側半身に軽度の寡動と筋固縮を作成した。サルの前頭部を径20mm開頭しその上にチェンバーを固定した。微小電極

による神経活動記録により視床下核を同定した後、同部に刺激電極を植込みチェンバー内で固定した。電極からのリード線は皮下に植込んだバッテリー・パルスジェネレータと接続した。刺激電極は先端に4極あり、1電極の大きさは直径0.76mm、長さ0.51mmで、電極間隔0.51mmで配置されている。刺激は最も有効と判断された2極を用いた双極刺激で行った。2Hzから185Hz、4.0V以下の範囲で刺激頻度と刺激強度を変え持続的電気刺激を行った。症状の評価は、寡動は自発動作の量を測定した。ケージ内にサルを入れ5分以上慣れさせた後、10分間サルの各身体部位の運動時間をコンピュータとキーボードを用いて計測した。計測中ビデオも記録した。筋固縮は徒手あるいは筋電図を用いて判定した。また、同じチェンバーから記録用の微小電極を刺入し、淡蒼球から単一神経記録（細胞外記録）を行い、刺激前30秒、刺激中30秒以上、刺激後30秒の神経活動の変化を調べた。

C. 研究結果

組織学的検索で、アカゲザル2頭では刺激電

極の陰極は視床下核内に位置したが、ブタオザルでは陰極は視床下核の腹側にある黒質網様部背側部に位置していた。アカゲザル2頭は、刺激頻度 135Hz 以上の高頻度刺激で運動量の増加と筋固縮の軽減を認め、運動量の増加度は同側よりも対側上下肢で著明だった。刺激による淡蒼球単一神経細胞の発火頻度の変化に関しては、アカゲザル2頭では、2Hz 刺激で外節、内節ともに約 50%以上の細胞で、刺激から 3-7msec の範囲に発火の増加がみられたが、平均発火頻度はほとんど変化しなかった。この短潜時の発火は固定潜時ではなく jitter を認めた。短潜時の発火は 2Hz、135Hz、160Hz 刺激で同じ潜時に認められ、その結果、高頻度刺激では平均発火頻度は増加した。高頻度刺激による発火頻度の増加は 5 分間以上の刺激でも持続した。ブタオザルでは高頻度刺激で運動量に有意な変化はみられず、淡蒼球の単一神経発火もほとんど変化がみられなかった。

D. 考察

パーキンソン病では視床下核と淡蒼球内節の活動が亢進しており、視床から前頭葉の促進性投射を過剰抑制している。PET を用いた局所脳血流の研究により、淡蒼球内節破壊術と視床下核高頻度刺激は、共に運動遂行時の前頭葉の活動低下を回復させることが示されている。これらより、視床下核高頻度刺激は淡蒼球内節の活動を低下させることが推測されてきた。しかし、今回の結果では、視床下核高頻度刺激中にパーキンソン症状が回復したにもかかわらず淡蒼球内節の発火頻度は増加した。単発刺激により誘発される短シナプス性と考えられる短潜時発火が高頻度刺激でも維持された。刺激中の発火間隔は刺激間隔と関連しておよそ一定となった。これらの結果から、視床下核高頻度刺激がパー

キンソン病の運動障害と前頭葉活動低下を回復させる機序として、1) 淡蒼球内節の高頻度発火が視床の活動を上げる、2) 淡蒼球内節から視床への病的信号伝達を遮断する、の2つの可能性が考えられる。1)の可能性に関しては、視床下核刺激に対する視床の反応を調べる必要がある。2)に関しては、パーキンソン病における淡蒼球内節の発火パターンの関与を明らかにする必要がある。

E. 結論

ザルのパーキンソン病モデルにおいて視床下核高頻度刺激を行った。高頻度刺激で寡動が改善するためには陰性電極が視床下核内にあることが必要だった。視床下核高頻度刺激に対する淡蒼球内節の反応は、従来の予測に反して発火頻度の増加であった。視床下核高頻度刺激によるパーキンソン症状の改善は、淡蒼球内節の平均発火頻度の増加と発火パターンの変化が関連することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto T. Neuronal activity in the globus pallidus in primary dystonia and off-period dystonia. *J Neurol* (in press)

2. 学会発表

Hashimoto T, Elder CM, De Long MR, Vitek JL. Responses of pallidal neurons to electrical stimulation of the subthalamic nucleus in experimental parkinsonism. Sixth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Barcelona, 2000

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（分担）研究報告書

パーキンソン病に対する視床下核刺激の効果（第2報）
（分担）研究者 片山容一 日本大学医学部脳神経外科学講座 教授
山本隆充、深谷 親、水谷智彦*、吉橋廣一*
日本大学医学部脳神経外科学講座
日本大学医学部神経学講座*

視床下核 (STN) 刺激療法を行なった23例のパーキンソン病のうち14例に、6-8カ月経過した時点でUPDRSによるdouble-blinded evaluationを行なった。STN刺激は、tremorとrigidityに対して病期の進行にかかわらず効果がある。しかしakinesiaにたいする効果は、病期の進行にともないdopaに反応しなくなると斬を一にして失われる。ここにSTN刺激の限界がある。

A. 研究目的

進行したパーキンソン病では運動機能の変動が激しく、on-periodには運動機能は比較的保たれ、dopa-induced dyskinesia (DID)が認められることもあるが、off-periodでは運動機能が著しく低下する。このような運動機能の変動を抑制することはこれまでの薬物療法では困難であった。そこで、視床下核 (STN) 刺激療法を行なった23例のパーキンソン病のうち14例（両側9例、片側5例）に、6-8カ月経過した時点で Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) による double-blinded evaluation を実施できたので、その結果を中心にSTN刺激の効果報告する。

B. 研究方法

対象は、副作用のため十分なdopaが投与できない（L-dopa換算量：0-400mg/day）stage III-Vの症例（1群、7例）と、十分なdopaを投与している（L-dopa換算量：500-990mg/day）

stage III-Vの症例（2群、7例）で、いずれも十分なインフォームドコンセントを行ない承諾の得られた症例である。前日から刺激を中止し、評価当日の早朝に刺激を開始（または中止のままに）した。患者と評価者には刺激の有無を知らせず、12時間定期的に症状を評価した。起床時を除く最良scoreと最悪scoreを刺激日と非刺激日で比較した。

手術法は、これまでに報告した方法と同様であり、MRI、脳室造影、タングステン微小電極を用いた単一神経活動記録ならびに刺激の効果から視床下核を同定した。前頭部からの電極の刺入角度はAC-PC lineに対して50-60度であった。微小電極の刺入路に沿って刺激を行ない、振戦、固縮に対する効果ならびに副作用の出現する刺激強度を調べた。メドトロニック社製脳深部刺激電極を用い、4極ある刺激点の中で最先端の刺激部位を視床下核の腹側に留置したが、それぞれの刺激点は1.5mmの長さであり、連続的に1.5mm間隔で配列

している。

C. 研究結果

1群 (n=7) では、終日 stage IV-V であった1例を除く6例で、daily activity と total motor score に著明な効果があり、stage I-II まで改善した。UPDRS を比較すると、off-period では刺激によって Part II で -29% (p<0.02)、Part III で -43% (p<0.02) の減少を認めた。また on-period では刺激によって Part II で -32% (p<0.02)、Part III で -32% (p<0.03)、Part IV で -71% (p<0.05) の減少を認めた。

2群 (n=7) では、症状に日内変動のあった4例が著明な効果を示し、stage II-IV までの改善がみられた。これらの症例では dopa が減量されていた。UPDRS を比較すると、off-period では刺激によって Part II で -12% (p<0.03)、Part III で -15% (p<0.02) の減少を認めた。また on-period では刺激によって Part III で -21% (p<0.02) の減少を認めた。さらに levodopa equivalent dose (LED = regular dose of levodopa plus carbidopa + 0.75 x dose of controlled release levodopa plus carbidopa + 10 x dose of bromocriptine + 100 x dose of pergolide) は術前 775.0 ± 157.2 から 675.0 ± 124.2 mg/day と13% (p<0.02) 減少した。

両群において終日 stage IV-V であったものは、daily activity と total motor score に明確な効果を示さず stage IV-V にとどまった。しかし tremor と rigidity subscore には明かな改善が検出された。

D. 考察、結論

STN 刺激療法は off-period のエルドーパの減弱した効果を補うことができるので、運動機能の変動を減少させることによって

患者の日常生活を改善することができる。また on-period でもエルドーパの効果を部分的に補うことができるので、エルドーパの投与量が減ることによって DID を抑制する。副作用のためにエルドーパの投与量が制限されている症例では、刺激によって十分な日常の運動機能の改善が認められる。

STN 刺激は、tremor と rigidity に対して病期の進行にかかわらず効果がある。しかし akinesia に対する効果は、病期の進行にともない dopa に反応しなくなるのと軌を一にして失われる。ここに STN 刺激の限界がある。

E. 研究発表

論文発表

1) 片山容一、小林一太、笠井正彦、大島秀規、深谷親、山本隆充：パーキンソン病に対する視床下核 刺激療法。機能的脳神経外科 38：22-23、1999

2) Katayama Y, Kasai M, Ohshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Mizutani T: Double blinded evaluation of the effects of pallidal and subthalamic nucleus stimulation on daytime activity in advanced Parkinson's disease.. Parkinsonism & Related Disorders, in press 2000

3) Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Effects of anterodorsal pallidal stimulation on gait freezing (kinesia paradoxa) in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg in press 2000

4) 片山容一、大島秀規、山本隆充、水谷智彦：Evidence based medicine に基づく治療：定位脳手術・脳深部刺激療法。神経研究の進歩、44：629-637、2000

2. 学会発表

1) 片山容一、小林一太、笠井正彦、大島秀規、深谷親、山本隆充：パーキンソン病に対する慢性視床下核刺激療法。シンポジウム<パーキンソン病の治療>、第38回日本定位・機能神経外科学会(東京) 1999年10月

F. 知的所有権の取得：なし

パーキンソン病に対する神経移植・再生療法

岡山大学医学部脳神経外科
伊達 勲

研究要旨

パーキンソン病に対する神経移植・再生療法は新しい外科的治療法の一つであり、細胞工学・分子生物学的手法を応用することにより今後さらに発展の期待される分野である。本稿では、パーキンソン病に対する神経移植・再生療法について、胎仔胎児黒質細胞移植、副腎髄質クロム親和細胞などのパラニューロンの移植、カプセル化細胞移植などの研究をまとめた。

A. 胎仔細胞・パラニューロンの移植

パーキンソン病に対する神経移植の研究においてまず最初にドナーとして用いられたのは、胎仔黒質細胞であった。多くの動物実験の成果に基づき、現在までにヒトのパーキンソン病患者に対して全世界で数百例の胎児黒質細胞移植手術が施行されている。最近、米国では40人のパーキンソン病患者に対してこの細胞移植手術の二重盲検が行われ、その有用性が証明された。

ドパミンなどのカテコールアミンを産生する細胞として副腎髄質クロム親和細胞や交感神経節細胞などのパラニューロンが知られている。動物実験でのデータを基に、パーキンソン病患者自身のこれらの細胞をドナーとして、線条体内に移植する手術がおこなわれてきた。我々は、副腎髄質クロム親和細胞を用いてきたが、その特徴は、カテコールアミンのみならず種々の神経栄養因子を産生することにある。さらに、クロム親和細胞の生着率を向上させるため、神経成長因子(NGF)の供給源である末梢神経を同時に移植するという方法が有効であることを動物実験で証明し、臨床応用した剖検例でも、この方法によ

り良好なクロム親和細胞の生着と宿主内因性ドパミン系の回復が認められることを報告した。

B. カプセル化細胞移植

近年の分子生物学的手法の発達により、種々の細胞株を作成することが可能になってきた。神経伝達物質や神経栄養因子を産生する細胞株をドナーとして用いる場合、利点としては、理論的に供給源として無限であり、しかも遺伝子操作を加えやすい、という点をあげることができる。しかしながら、異種細胞をドナーとした場合の免疫学的問題や、細胞の腫瘍化の制御といった問題がある。著者らはこれらの問題を克服するため、高分子半透膜製のカプセルにこれらの細胞を封入して移植する方法を開発・研究してきた。カプセルは半透膜であるため、カプセル内への酸素・栄養素の供給は十分行われ、カプセル内の細胞から産生されるドパミンや神経栄養因子は自由に出ることができるが、抗体や免疫担当細胞は中に入ることができず、中は免疫学的租界になっている。また、カプセルには一定の硬度をもった人工透析用の中空糸が用いられるので、中の細胞が腫瘍化してカプセル外に出

ていくことを制御することができる。

PC12細胞はラット副腎髄質褐色細胞腫由来の細胞株であり、L-ドパおよびドパミンを産生することが知られている。著者らは、サルのパーキンソン病モデルを用いてカプセル化PC12細胞の移植を行い、12カ月の長期にわたって観察した。カプセルからは移植12カ月後も十分量のドパミンが産生されており、組織学的にも良好なPC12細胞の生着が認められた。宿主動物の行動学的改善効果も移植後12カ月の長期にわたって観察された。

GDNFは脳内ドパミン神経系に対して強い効果を持つ神経栄養因子である。著者らは遺伝子操作によってGDNFを産生する細胞株を複製し、カプセルに封入後、ラットの側線条体内に移植した。宿主ラットの同側線条体には、移植前あるいは移植後にドパミン系に対する神経毒である6-hydroxydopamineを注入し、GDNF産生カプセルの、宿主ドパミン神経系に対する長期の保護および再生効果について検討した。移植したカプセルからは6カ月間持続的にGDNFが産生され、カプセル内にはGDNF産生細胞が良好に生着した。宿主線条体および黒質のドパミン線維およびニューロンの良好な生存および再生が観察され、行動学的にも改善が得られた。カプセル化GDNF産生細胞脳内移植については、サルのパーキンソン病モデルを用いた検討でも有用であることが報告され、欧米では近々臨床応用が行われる予定である。

C. まとめ

パーキンソン病に対する神経移植・再生療法についてまとめた。分子生物学的手法の発達により、この分野はパーキンソン病のみならず、種々の神経疾患に対する新しい治療の分野としてさらに研究が進んでいくものと期待される。

D. 論文発表

1. Date I: Parkinson's disease, trophic factors, and adrenal medullary chromaffin cell grafting: basic and clinical studies. *Brain Res Bull* 40: 1-19, 1996.
2. Date I, Ohmoto T: Neural transplantation and trophic factors in Parkinson's disease: special reference to chromaffin cell grafting, NGF support from pretransected peripheral nerve and encapsulated dopamine-secreting cell grafting. *Exp Neurol* 137: 333-344, 1996.
3. Date I, Ohmoto T: Neural transplantation for Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 19: 67-78, 1999.
4. Date I, Shingo T, Yoshida H, Fujiwara K, Kobayashi K, Ohmoto T: Grafting of encapsulated dopamine-secreting cells in Parkinson's disease: long-term primate study. *Cell Transplantation* in press: 2000.