

【6】

氏 名	上 ^{うえ} 原 ^{はら} 文 ^{あや} 香 ^か
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第623号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Clinical correlates of serum insulin-like growth factor-1 in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy (パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺における血清インスリン様成長因子-1と臨床症候との相関についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 安 西 尚 彦 教授 下 田 和 孝

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

インスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor-1 ; IGF-1) /成長ホルモン (growth hormone ; GH) 系は脳の成長、発達や代謝の調節に関与している。IGF-1は肝臓以外に、ミクログリア、アストロサイト、ニューロンなどからも産生され、新皮質、海馬、小脳、脳幹、視床下部、脊髄で高値を示す。IGF-1受容体は中脳黒質に豊富に存在することも報告されている。動物実験では、パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) やアルツハイマー病モデルにおいてIGF-1はアポトーシスや酸化ストレスには抑制的に働き、神経保護作用を示した。さらに、近年の臨床研究ではPDの早期や多系統萎縮症 (multiple system atrophy ; MSA) 患者において血清IGF-1値の増加が報告されている。これらの報告からIGF系の障害および変化がPDやMSA発症や病態機序に関与している可能性が示唆されている。しかし、本邦において血清IGF-1値をPD関連疾患で比較検討した報告はなされていない。

【目 的】

本研究では血清IGF-1値とPD関連疾患 (PD、MSA、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP)) の臨床背景因子との関連性とその相違について検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学倫理委員会の承認を得て、患者の同意のもとに行った。

2011年4月～2013年8月まで当院神経内科にパーキンソニズム精査目的に受診し、本研究の同意が

得られたPD 79例、MSA 25例、PSP 16例と健常者 52例を対象にした。

除外基準は、神経変性疾患（健常群のみ）、甲状腺疾患、脳血管障害、糖尿病、肥満（BMI>30kg/m²）、ステロイド剤内服例とした。PD患者で深部脳刺激療法を受けた症例は除外した。血清IGF-1値とGH値は、前日21時以降絶食にした早朝空腹時、朝の内服薬の服用前に血液検査を施行して測定した。疾患重症度はHoehn-Yahr（HY）重症度分類を用い、運動機能はUnified PD Rating Scale（UPDRS） part III（全例）、Unified MSA Rating Scale（UMSARS） part II（MSAのみ）、認知機能はMini-Mental State Examination（MMSE）で評価を行った。

【結 果】

血清IGF-1値はMSAにおいてPD、健常群と比して有意に高値を示した。早期PDにおいても血清IGF-1値は高値を示した。血清GH値はMSAにおいて低い傾向があったが、各群間で有意差はなかった。PDの重症度別の比較では血清IGF-1値はHY IIで最も高く、HY III、IV、Vと有意差がみられた。

血清IGF-1値はPD、PSPではUPDRS part IIIと負の相関を示し、罹病期間とは有意な相関はなかった。一方MSAでは血清IGF-1値はUPDRS part III、UMSARS part II、罹病期間と正の相関を認めた。年齢は健常群、PDにおいて血清IGF-1と負の相関を示した。

【考 察】

本検討ではアジアで初めてMSAにおける血清IGF-1値の増加を示し、過去の報告を支持する結果であった（Godau et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010；Pellecchia et al, Mov Disord, 2010）。さらにPD早期では血清IGF-1値の増加が示された。また本検討で得られた重要な結果として、PD関連疾患の相違によりIGF-1と臨床背景因子との異なる相関関係がみられたことである。Godauらの報告では、PDの疾患早期に増加していた血清IGF-1が罹病期間の増加とともに減少した。本検討では同様に、PDとPSPではUPDRS part IIIと血清IGF-1値が負の相関を認め、運動症状の軽い症例では血清IGF-1値は高値を示したことから、IGF/GH系は疾患早期にはドパミン神経変性に対して代償的に作用している可能性が考えられた。一方、MSAでは運動症状を示すUPDRS part III およびUMSARS part II、罹病期間と血清IGF-1値は正相関し、疾患の重症化に伴って血清IGF-1値の増加が観察された。PellecchiaらのMSA患者における血清IGF-1の検討では、運動症状が軽い群（UMSARS <26）の方が運動症状の重い群（UMSARS >26）に比して血清IGF-1は高値を示したが、血清IGF-1と罹病期間との相関はみられなかった。本検討ではMSAでは疾患進行に伴い血清IGF-1の増加がみられ、MSAにおけるPD、PSPとは異なるIGF/GH系の変化が示唆された。

【結 論】

本検討によりMSA患者と早期PDにおいて血清IGF-1の増加が明らかとなった。PDとPSPでは疾患進行とともに血清IGF-1値は減少したのに対し、MSAでは血清IGF-1値は増加を示した。PD、MSA、PSP間における血清IGF-1と運動症状との相関の違いは、各疾患における変性過程の相違を反映している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

インスリン様成長因子 1 (insulin-like growth factor-1 ; IGF-1) /成長ホルモン (growth hormone ; GH) 系は脳の成長、発達や代謝の調節に関与している。IGF-1は肝臓以外に、ミクログリア、アストロサイト、ニューロンなどからも産生され、新皮質、海馬、小脳、脳幹、視床下部、脊髄で高値を示す。IGF-1受容体は中脳黒質に豊富に存在することも報告されている。動物実験では、パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) やアルツハイマー病モデルにおいてIGF-1はアポトーシスや酸化ストレスには抑制的に働き、神経保護作用を示した。さらに、近年の臨床研究ではPDの早期や多系統萎縮症 (multiple system atrophy ; MSA) 患者において血清IGF-1値の増加が報告されている。

申請論文ではPD関連疾患における血清IGF-1値と臨床症候との関連性およびその相違について検討した。本研究ではPD患者79例 (男性35例/女性44例、年齢 68.1 ± 1.1 歳、罹病期間 5.4 ± 0.6 年)、MSA患者25例 (男性14例/女性11例、 66.9 ± 1.9 歳、罹病期間 3.4 ± 0.6 年)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) 患者15例 (男性8例/女性8例、年齢 72.7 ± 2.0 歳、罹病期間 2.8 ± 0.3 年)と健常者52例 (男性29例/女性23例、年齢 65.6 ± 1.2 歳)を対象とした。他の神経変性疾患、甲状腺疾患、脳血管障害や糖尿病の合併例や肥満 (body mass index $> 30 \text{kg/m}^2$)、ステロイド剤内服例は除外した。血液検査は早朝空腹時 (前日21時以降絶食)、朝の内服薬の服用前に施行し、血清IGF-1値とGH値を測定した。疾患重症度はHoehn-Yahr (HY) 重症度分類を用い、運動機能はUnified PD Rating Scale (UPDRS) part III (全例)、Unified MSA Rating Scale (UMSARS) part II (MSAのみ)、認知機能はMini-Mental State Examination (MMSE) を用いて評価した。統計解析に関して、各群間の血清IGF-1、GH値の解析には年齢、BMI、性別を補正した一般線形モデルにより解析を行った。相関関係にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

その結果、血清IGF-1値はMSA患者 ($148.1 \pm 8.0 \text{ng/mL}$) ではPD患者 ($116.2 \pm 4.6 \text{ng/mL}$)、健常群 ($114.4 \pm 5.9 \text{ng/mL}$) と比して有意に高値を示したが、PSP患者とは有意差は示さなかった ($123.3 \pm 10.2 \text{ng/mL}$)。早期PD患者においても血清IGF-1値は高値を示した ($130.3 \pm 14.6 \text{ng/mL}$)。血清GH値はMSA患者において低い傾向があったが、各群間で有意差はなかった (MSA患者 $0.7 \pm 0.4 \text{ng/mL}$; PD患者 $1.7 \pm 0.2 \text{ng/mL}$; PSP患者 $1.4 \pm 0.5 \text{ng/mL}$; 健常群 $1.7 \pm 0.3 \text{ng/mL}$)。血清IGF-1値と各疾患の臨床症候との相関関係では、血清IGF-1値はPDおよびPSP患者ではUPDRS part III得点と負の相関を示し、罹病期間とは有意な相関は示さなかった。一方、MSA患者では血清IGF-1値はUMSARS part II得点、罹病期間と正の相関を認めた。PD患者の重症度別の比較では血清IGF-1値はHY IIで最も高く、HY III、IV、Vと有意差がみられた。

申請論文では、欧米での先行研究を支持する結果として、本邦において初めてMSA患者と早期PD患者において血清IGF-1値の増加が明らかとなった。さらに血清IGF-1値はPDとPSP患者では運動症状や疾患重症度と負の相関を示し、疾患の進行とともに減少したのに対し、血清IGF-1値はMSA患者では運動症状や疾患重症度と正の相関を示し、疾患の進行とともに増加した。血清IGF-1値の上昇に関しては、MSAやPDではドパミン神経障害に対する代償機構による二次性変化が考えられると結論

している。PD、MSA、PSP間における血清IGF-1と臨床症候との相関関係の相違が各疾患における変性過程の相違を反映している可能性に関しては、今後症例数を蓄積し、さらなる検討が必要としている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、PD関連疾患、健常者の血清IGF-1値とGH値の血液検査を適正な方法で測定し、臨床背景因子を詳細に評価し、客観的な解析を行っている。本研究は獨協医科大学倫理委員会承認され、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明をおこないの同意を得ている。以上のことから、本研究方法は妥当なものとして判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

今までにPDの早期やMSA患者において血清IGF-1値の増加が報告されている。申請者らの研究では、MSA、PD、PSP間における血清IGF-1値と運動症状との相関の違いを見出した。この結果は、今後PD関連疾患の鑑別にも有用となる可能性があり、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、正しい検査方法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。本研究ではMSA患者と早期PD患者において血清IGF-1値の増加が明らかとなり、PDおよびPSP患者では疾患進行とともに血清IGF-1値は減少したのに対し、MSA患者では血清IGF-1値は増加した。血清IGF-1値のMSAおよび早期PD患者における増加は、欧米での先行研究を追従する結果であり、PD関連疾患における血清IGF-1値と臨床症候との相関関係の違いは新たな研究結果である。以上より申請者らの検討の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

PD関連疾患における血清IGF-1値と臨床的特徴との関連性に関しては、欧米にいくつか報告があるがいずれも少数例の報告である。申請論文はこれまでの報告に比べて症例数が多く、アジアにおいて最初の詳細な血清IGF-1とPD関連疾患の臨床症候との相関を調査した報告である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、神経内科学の要である神経変性疾患の診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだ上で仮説を立て、本研究を適切に計画・遂行し、貴重な知見を得ている。それに基づいて作成した論文は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Parkinsonism & Related Disorders

20 : 212-216, 2014