

授与番号	甲第 1808 号
------	-----------

論文内容の要旨

Impaired metabolism of kynurenine and metabolites in CSF of Parkinson's disease
(Parkinson 病における髄液中キヌレニンおよび代謝産物の障害)
(岩岡和博, 大塚千久美, 加藤可奈子, 山原可奈子, 高橋健太, 前田哲也, 寺山靖夫)
(Neuroscience Letters 714 巻1号, 2019年10月掲載)

I. 研究目的

Parkinson 病 (PD) は, 黒質のドパミン作動性神経変性から線条体のドパミン不足により症状が出現する進行性神経変性疾患である. 神経変性のメカニズムの全貌は未だ明らかではない. 近年の報告ではパーキンソン病患者剖検脳やモデル動物脳の黒質線条体で, 活性化ミクログリアの集積が認められ, また, 活性化したミクログリアから産生される炎症性サイトカインや酸化ストレスとの関連性が報告されている. キヌレニン経路での代謝産物は神経変性疾患と関連した神経毒性機序を有すると報告されており, PD モデル動物ではキヌレニン経路を介した酸化ストレス, 神経炎症の機序も示唆されている.

本研究は, PD 患者におけるキヌレニン経路と髄液中炎症性サイトカイン/酸化ストレスの関連性に関して検討した.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学神経内科・老年科学講座で経験した 20 症例の PD 患者と対照群(当科を受診患者で神経学的診察および画像所見で器質的な中枢神経疾患を否定できた者)13 例に対し, 腰椎穿刺にて髄液を採取した. 採取した髄液は直ちに遠心分離を施行(4°C, 10 分, 3,000rp)し-80°Cで凍結保存した. 炎症性サイトカインとして IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α を測定した. 測定には Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay を用いた. キヌレニン代謝産物としてトリプトファン, キヌレニン, 3-ヒドロキシキヌレニン, キノリン酸, キヌレン酸を測定した. 測定には高速液体クロマトグラフィーを用い電気化学検出器を用いた.

上記得られた数値を元に, 両群間で Mann-Whitney 検定 U-test, Spearman 順位相関係数を用い検討した. p 値は 0.05 以下に設定した.

III. 研究結果

1. PD 群では疾患対照群と比較し髄液中 IL-1 β , TNF- α 濃度の有意な増加を認めた (IL-1 β : $p < 0.05$, TNF- α : $p < 0.05$).
2. PD 群では疾患対照群と比較し, 髄液中キヌレニンおよび 3-ヒドロキシキヌレニン濃度の有意な増加を認めた ($p < 0.05$).
3. PD 群において, 髄液中 TNF- α 濃度と 3-ヒドロキシキヌレニン濃度の間に有意な相関関係は認めなかった ($p = 0.0550$). 同様に髄液中の IL-6, IFN- γ , IL-1 β 濃度と 3-ヒドロキシキヌレニン濃度の間には有意な相関を認めなかった.

IV. 結 語

今回の結果では PD 群で TNF- α と IFN- γ の増加を認め, 過去の報告に類似し PD とサイトカインに伴う炎症を裏付ける結果であった. また今回の結果では PD 群で 3-ヒドロキシキヌレニンが有意に上昇していた. 3-ヒドロキシキヌレニンの毒性に関して, Okuda ら (J Neurochem. 1998) の報告ではラット胎児由来の線条体神経細胞・大脳皮質神経細胞に対する選択性が報告されている. そのため今回の結果からは, 特に線条体を含めた人間の脳細胞において 3-ヒドロキシキヌレニンを産生するキヌレニン経路による酸化ストレスを介した機序が, PD における神経変性的一端である可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 古山 和道 (生化学講座：分子医化学分野)

副査 教授 平 英一 (薬理学講座：情報伝達医学分野)

副査 講師 石橋 靖宏 (内科学講座：神経内科・老年科分野)

Parkinson 病 (PD) は黒質のドパミン作動性神経の変性により発症する神経変性疾患だが、その発症メカニズムの詳細は明らかではない。近年、PD 患者の剖検脳やモデル動物の黒質線条体で活性化ミクログリアの集積が報告されており、それらから産生される炎症性サイトカインや酸化ストレスが発症に関わる可能性が指摘されている。本研究では必須アミノ酸であるトリプトファン(Trp)の代謝経路であるキヌレニン経路に着目し、髄液中の Trp の代謝産物と様々な炎症性サイトカインの濃度を測定し、PD 患者群と正常対象群で比較した。その結果、Trp 代謝産物ではキヌレニンと 3-ヒドロキシキヌレニン (3-HK)が、炎症性サイトカインでは TNF- α と IL-1 β が PD 患者髄液中で増加していることを見出した。さらに、代謝産物と炎症性サイトカインとの関連を検討したところ、統計学的に有意なものではなかったが 3-HK と TNF- α の間に正の相関が認められた。3-HK は酸化ストレスを誘導することにより神経障害を惹起することが知られていることから、炎症性サイトカインの増加が 3-HK の増加を介して PD の発症に関与している可能性が示唆された。

本論文は、PD 患者の髄液中の Trp の代謝産物と炎症性サイトカインを同時に測定した初めての研究結果を報告するもので、PD 発症機序の解明に有用な情報を提供するものであり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

PD においてキヌレニン経路の代謝産物が蓄積するメカニズムやそれらの脳脊髄液における濃度を測定する意義、病期による測定結果の違い、新たな診断法としての利用できる可能性、あるいは新たな治療法の開発の可能性との関連など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。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) Successfully treated HHV-6 encephalitis in a patient without immunocompromised conditions (治療が奏効した非免疫不全 HHV-6 脳炎の一例) (岩岡和博, 他 4 名と共著)
岩手医学雑誌 (2019) 掲載予定
- 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 4 名と共著)
神経治療学, 36 巻, 2 号 (2019) 掲載予定