

## Parkinson 病研究小括\*

前田哲也

岩手医科大学医学部, 内科学講座脳神経内科・老年科分野教授

(Received on January 26, 2023 & Accepted on February 1, 2023)

### 要旨

Parkinson 病は最も多い運動障害を主徴とする神経変性疾患である. 病理学的には  $\alpha$  シヌクレインを主な構成蛋白とする Lewy 小体と黒質線条体系ドパミンニューロンの脱落を特徴とする. 剖検研究から Lewy 小体病理は延髄から上行性に拡散し, 中脳に到達すると運動障害が出現し, 経過とともに新皮質まで広がることが明らかにされている. 本症の病期は運動障害出現以前の臨床病期を

prodromal stage, 診断早期を early stage, 運動合併症出現後を advanced stage, 認知症発症前後を late stage と分類されるが, 我々はこれら各病期を研究標的としている.

本稿では我々が取り組んでいる研究内容について紹介した. 今後もモチベーションを高く維持し, Parkinson 病の根治を目指した治療の確立に貢献するべく研究を継続したいと考えている.

*Key words* : Parkinson's disease,  $\alpha$ -synuclein, Lewy body, oxidative stress, gut microbiota

### I. はじめに

Parkinson 病 (PD) は運動障害を主徴とする神経変性疾患である. 神経変性疾患としては Alzheimer 病に次いで 2 番目に罹患者は多く, 運動障害を主徴とする疾患としては最も多いため, 全世界的に, その克服に向けた臨床研究や病態解明のための基礎研究が盛んに行われている.

本症の臨床診断は症候学的に parkinsonism を神経学的診察により検出するところから始まるが, その定義は医療の進歩とともに変化して 2015 年の見直しにより, 現在は, 運動

緩慢 (bradykinesia) を主要症候として, 他に静止時振戦 (resting tremor) あるいは筋強剛 (rigidity) のいずれかを有することとされている. かつて四大症候と呼ばれ, その一つとして重要視されていた姿勢保持障害 (postural instability) は, むしろ誤った臨床診断を誘導する可能性があるとの立場から削除されている. また本症には非運動症状と一括される運動障害以外の問題症状が全身性に生じることが明らかにされ, 運動障害発症の前駆症状あるいは quality of life (QOL) を損なう問題症状として注目を集めている. かつて運動障害の改善を目的に開発されたドパミン補充療法は, その劇的な改善効果により生命予後をも目覚ましく改

Corresponding author: Tetsuya Maeda  
maeda@iwate-med.ac.jp

\* 令和 4 年 7 月 3 日に岩手県北上市において開催された第 148 回岩手医学会総会における特別講演 I.

善したが、運動合併症という副産物をももたらすこととなった。したがって現代の治療計画はドパミン補充療法のみでは十分であるとは言いがたい状態となっている。さらに、臨床診断も治療計画も一筋縄ではないことが少なからず経験されるが、その背景には様々な社会の構造的変化や分子レベルでの医学的進歩が関連している。結果として、本症を取り巻く医療の現状は、臨床表現型の多様化に対して疾患概念をより単純化し、サブタイプを捕捉することにより、個に対するテイラーメイドされた診療計画が行われる流れがトレンドである。

## II. 病態病期と研究方針

PDの病理学的確定診断は、中脳黒質のメラニン含有神経細胞に $\alpha$ シヌクレインを主な構成蛋白とするLewy小体を確認することであるが、中枢神経系では、 $\alpha$ シヌクレインは神経細胞間を伝播して標的部位で立体的な構造変化を起こし、重合、不溶化して凝集することにより機能障害を起こす。この伝播機序は緩徐進行性の臨床病態を説明する上でも、根治療法の開発の観点からも大いに注目されている。Lewy小体病理は延髄から上行性に拡散し、中脳に到達すると運動障害が出現し、経過とともに新皮質まで広がる。中脳黒質で病理変化が生じると黒質線条体系ドパミン神経伝達障害をきたして運動障害を発症する。一方でLewy小体病理は中脳レベルに留まらないことで運動障害以外にも中枢神経由来の問題症状を、また中脳レベル以前にも自律神経や感覚神経などの末梢神経系に分布することにより、その支配下にある全身臓器の機能障害をきたして問題症状、すなわち非運動症状を広く発症する。当然のことながら、病理変化は生存中、常に進行する可能性があるため、標的臓器には進行性に多彩かつ多様な臨床症状を生じることとなる。かつてPDは中枢神経疾患であることからneuro-psychiatric diseaseと形容されたが、こうした病態の解明により近年

では全身疾患と捉えられるに至った。

本症の臨床病期は研究目線での分類も含めて、運動障害出現以前の臨床病期であるprodromal stage, 診断早期のearly stage, 運動合併症出現後であるadvanced stage, 認知症発症前後の病期にあたるlate stageに分類される。世界のPD研究の潮流は、強弱はあってもそれぞれの病期に広く注がれているが、我々はこれら各病期を標的として研究開発を行っている。以下、各病期に分けて概説する。

## III. Prodromal stage

Prodromal stageは神経保護を考える際に極めて重要な意義を有する。PDを未病のレベルで制御することができれば少なくとも運動症状の出現を抑制できる可能性があるため、根治とは全く異なる視点からの重要なアプローチを行うことができる。運動症状出現以前の病期であるprodromal stageはさらに、遺伝子リスクのみあるいはバイオマーカーのみの未発症病期と、非運動症状のみが顕在化している病期、さらに運動症状も出現しているが顕在化以前の病気に分けられる。より早期を研究対象にしたいとは世界中のPD研究者に共通した希望であるが、現実的にはバイオマーカーが陽性となる病期が研究標的である。非運動症状もまたバイオマーカーと捉えられることから、この病期は研究対象としても十分な期間であると想定される。

我々は酸化ストレスに注目して、PD患者の脳脊髄液を用いた生化学的な研究を行っている。一つはPDにおけるキヌレニン代謝経路と酸化ストレスに関する研究である。PDの脳脊髄液におけるキヌレニン代謝経路の代謝産物を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し健常対照と比較検討した<sup>1)</sup>。図1にはキヌレニン代謝経路を示し、酸化ストレスにおける各代謝物の役割とPDの脳脊髄液における各代謝物質の変化を示した。PDでは健常対照

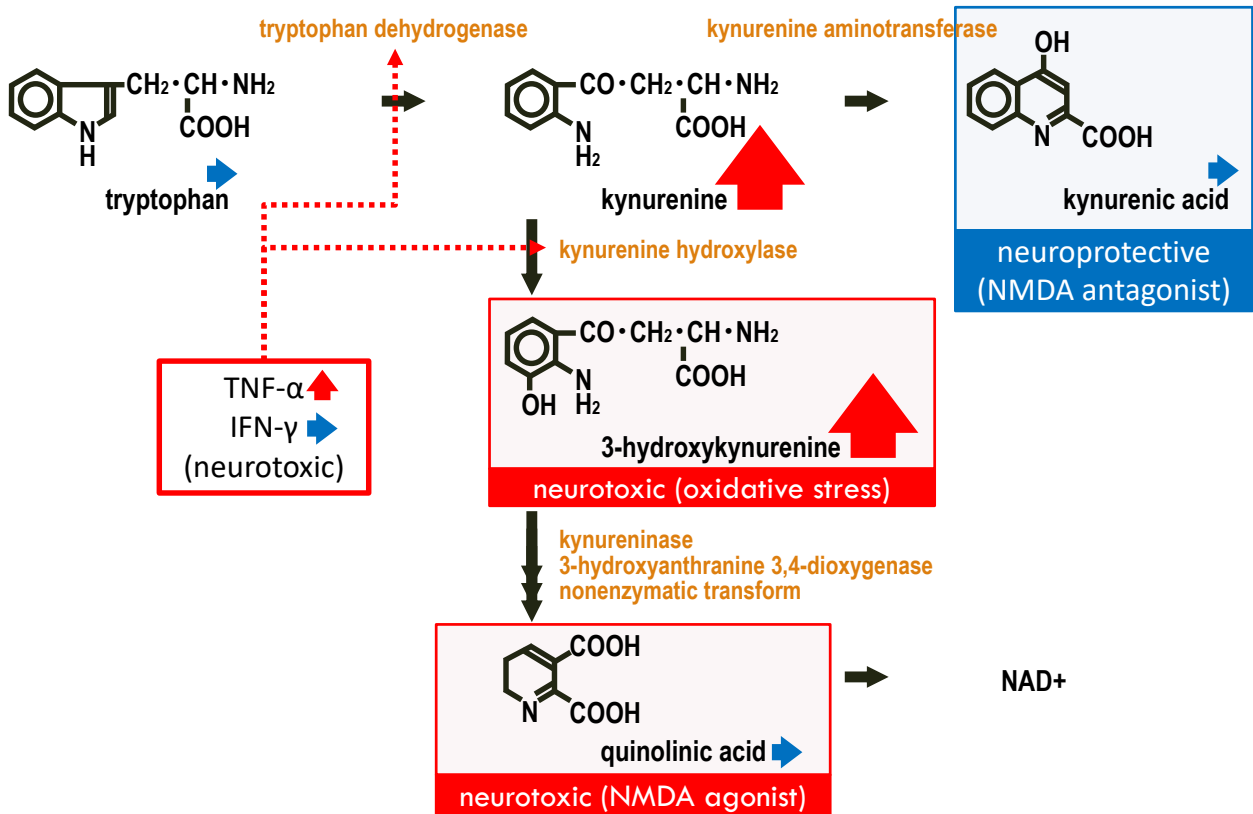


図1. PDにおけるキヌレニンとその代謝物の代謝障害

キヌレニンと3-ヒドロキシキヌレニンの脳脊髄液(CSF)レベルは、PDで上昇する。腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )のCSFレベルもPDで上昇する。上向き矢印(赤)は増加を意味し、横向き矢印(青)は変化なしを意味する。

PD, Parkinson's disease; IFN- $\gamma$ , interferon gamma; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NAD<sup>+</sup>, nicotinamide adenine dinucleotide.

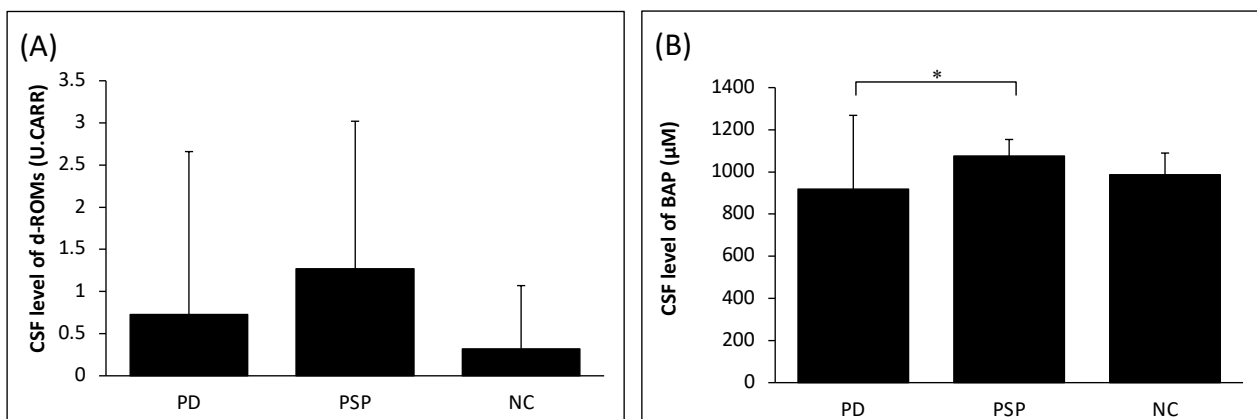


図2. PD, PSP, NCにおけるd-ROMsとBAPの脳脊髄液レベル

(A)と(B)は、それぞれd-ROMとBAPの脳脊髄液(CSF)レベルを示す。PSPのBAPのCSFレベルはPDより有意に高かった( $p < 0.05$ )。文献2より引用。

PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; NC, normal control; d-ROMs, diacron-reactive oxygen metabolites; BAP, biological antioxidant potential.

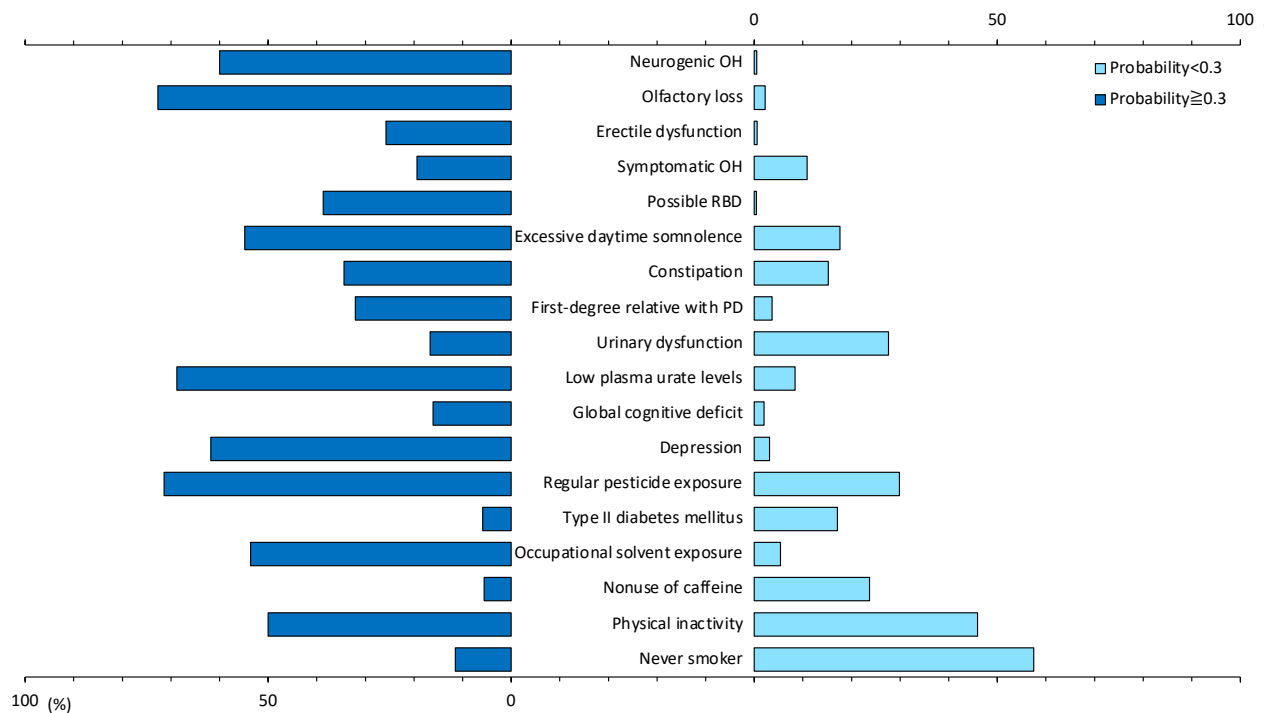


図 3. prodromal PD と非 prodromal PD の前駆症状の特徴の違い

PD 発症推定確率が 0.3 以上の地域在住の高齢者は、いくつかの前駆症状の有病率が有意に高かった。文献 4 より引用。

OH, orthostatic hypotension; RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder; PD, Parkinson's disease.

と比較してキヌレニンと 3-hydroxykynurenine (3-HK) が高値で, kynurenic acid と quinolinic acid が著変ないことを明らかにした。3-HK は酸化ストレスに対して促進的に作用することから PD の病態発症に関連する可能性があると報告した。さらに我々は脳脊髄液中の炎症性サイトカインを測定し, tumor necrotizing factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の高値と interferon  $\gamma$  の変化がないことを明らかにし, TNF- $\alpha$  と 3-HK は正の相関関係にあることも見いだした。図 1 に示すように TNF- $\alpha$  は kynurenine hydroxylase を活性化し 3-HK 代謝を促進することがすでに知られていることから背景に想定される病態としても矛盾のない結果であると報告した。

もう一つはフェントン反応を用いた研究で, PD および進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) の脳脊髄液中の

diacron-reactive oxygen metabolite (d-ROM) および biological antioxidant potential (BAP) を定量的に測定し健常対照と比較検討した<sup>2)</sup>。測定方法は平易でありベッドサイドでも簡便に行うことが可能な測定系であることから研究方法として採用した。図 2 に結果を示すが, PSP では PD よりも有意に BAP が高値であることを明らかにした。脳脊髄液中の d-ROM は PD および PSP も健常対照も測定感度下限であったことから中枢神経系では酸化ストレスが制御されている可能性が考えられ, 抗酸化力を反映する BAP の高値は背後に存在する酸化ストレスが高いことを反映した変化と考えられた。理由は単純ではないと想定されるが, その一つとして, PSP は主な病態病理がタウオパチーであり PD チームが  $\alpha$  シヌクレイノパチーであることとの違いが考えられた。また PD の臨床病型につい

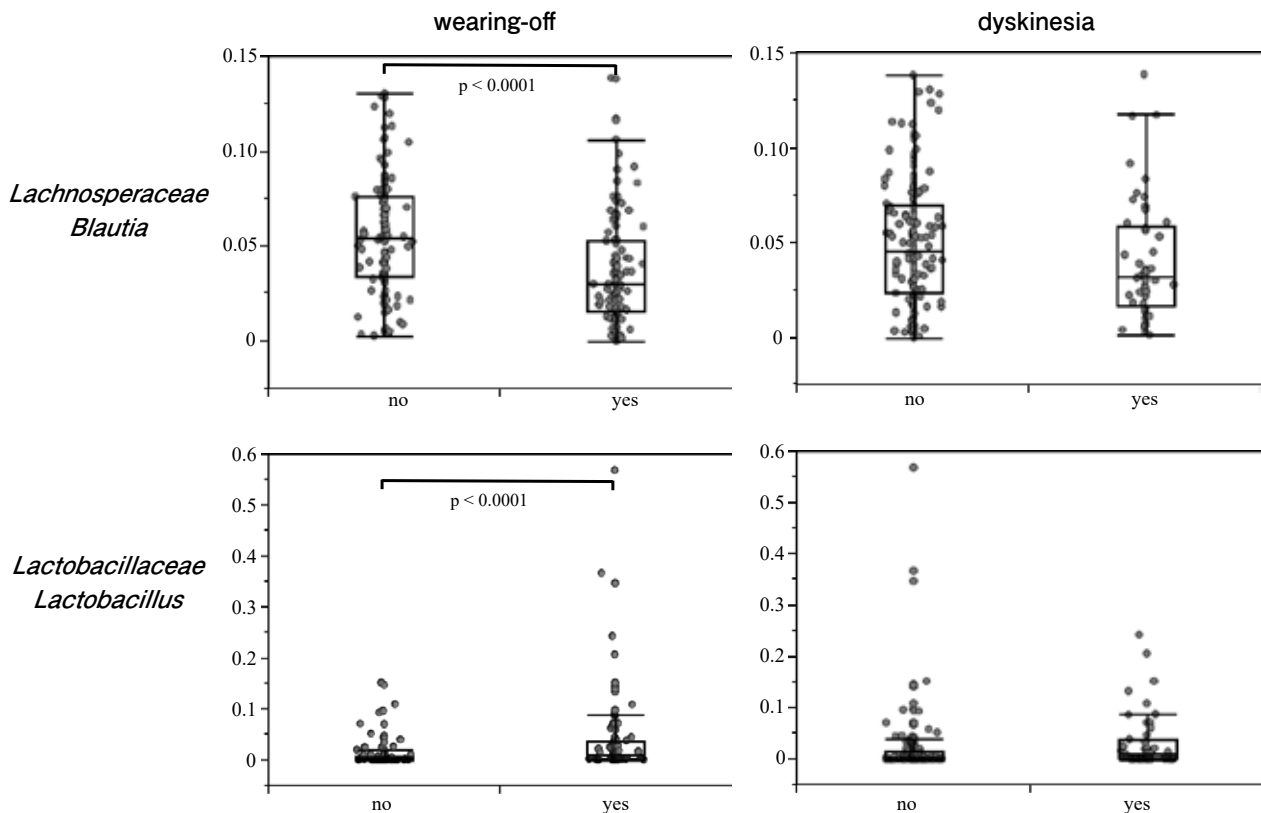


図4. *Lachnospiraceae Blautia*, *Lactobacillaceae Lactobacillus* と運動合併症の関係  
ウェアリングオフの患者では、*Lachnospiraceae Blautia* と *Lactobacillaceae Lactobacillus* の相対存在量がそれぞれ有意に減少および増加した。ジスキネジアの患者は、相対的存在量に変化を示さなかった。文献6より引用。

て検討したところ、振戦優位型ではBAPが低いことも明らかにした。振戦優位型PDはそれ以外の臨床病型と比較して予後良好であることがよく知られているが、我々の結果はそのエビデンスに矛盾しない結果であると考えられた。

我々は一般高齢者における prodromal PD の有病率を明らかにすることを目的に、the international Parkinson and movement disorder society (MDS) が公開している prodromal PD research criteria を基にコホート研究用に日本語版質問票を作成し<sup>3)</sup>、2016年からすでに運営している矢巾町の神経疾患発症に関する前向きコホート研究(YAHABA study)参加者を対象にこれを用いて調査し粗有病率および臨床的特徴を明らかにした<sup>4)</sup>。東日本では初となるPD粗有病率および日本では初めてと

なる prodromal PD 粗有病率を報告した。PD は一般高齢者の人口10万人当たり279.7人、prodromal PDは同様に5034.5人という結果であった。prodromal PDを抽出してそれ以外の一般高齢者を比較した結果を図3に示した。我々の結果も、すでに疫学的なエビデンスとして広く知られているとおり、never smokerは極めて少なく、olfactory loss, excessive daytime sleepiness, low plasma urate level, depressionなどの発症前駆リスクが有意に高頻度に認められた。YAHABA studyはprodromal stageを標的とする希少な前向き研究であり、今後も複数の検討課題があり、常に研究体制を維持してさらなるエビデンスの創出を行ってゆく予定である。

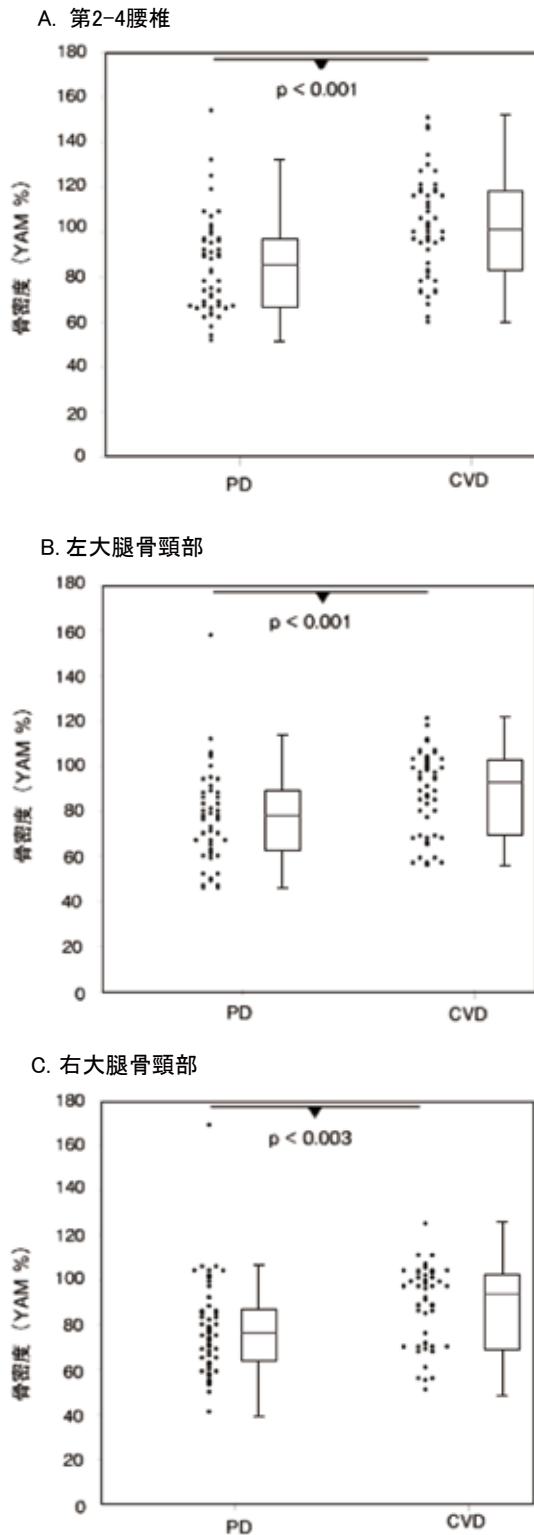


図5. PD群とCVD群の各部位の骨密度  
腰椎(A), 左大腿骨頸部(B), 右大腿骨頸部(C)いずれもPD群で有意に低値であった。文献7から引用。

#### IV. advanced stage

PDの診断後、ドパミン補充療法が開始されるとハネムーン期間と称される治療状況が極めて良好な状況が経験される。しかしこの良好な期間は3年から5年程度で終焉を迎え、やがて治療反応性が良好な時間帯と不良な時間帯が1日の中でも現れてくる(ウェアリングオフ現象)。また治療反応性が良好な時間帯を中心にジスキネジアが認められるようになり、これらは運動合併症と称される。advanced stageには厳密な定義は未だ存在しない。そのため臨床的にも研究上も、この運動合併症の始まりをもってそうすることがコンセンサスである。運動合併症はability of daily life (ADL)のみならずQOLをも阻害する問題症状であるため重要な病期である。ドパミン補充療法が発症と関連するリスクであることから、臨床的には管理が困難なことも少なくない。臨床的にはいかに発症を防止するかに力点が置かれ、研究ではそのための治療開発が中心となる。

我々は運動合併症の発症がドパミン補充療法と関連していることから、レボドパ内服と腸内細菌叢との関連に注目して、運動合併症のリスクとなる腸内細菌を検討した<sup>5)</sup>。先行研究として、すでに日本人PDの腸内細菌叢の特徴を明らかにし、世界各国からの報告とメタアナリシスを行ってPDにおける世界共通の腸内細菌叢の特徴を報告しており<sup>6)</sup>、その特徴との比較により運動合併症発症リスクを明らかにすることを目的とした。図4に示すように、運動合併症であるウェアリングオフと*Lachnospereaceae Blautia*の相対頻度低値と*Lactobacilaceae Lactobacillus*の相対頻度高値が優位な関係にあることが明らかとなった。これらはPD全体としては有位な関係はないことから、運動合併症と関連する変化である可能性が示唆された。また特に前者(*Lachnospereaceae Blautia*の相対頻度低値)にはPDの複数の臨床的特徴が独立した危険因子であった。日本人は欧米人と比較し

て運動合併症の頻度は低いことがよく知られている。*Lachnospiraceae Blautia* は味噌や醤油、酒などの発酵食品に豊富に含まれる細菌であり、日本人は伝統食であるこれらの摂取量が外国人より多いことから、運動合併症の頻度が低い可能性も考えられた。医食同源を体現する可能性があるエビデンスが得られたことから、岩手県の特徴を活かした新たな情報発信に結びつけられないか、目下検討中である。

### V. late stage

転倒骨折は PD 患者の生命予後をも左右する、advanced stage から late stage の大きな臨床的問題事象である。late stage は advanced stage の PD に、幻視、転倒、認知症、施設入所というマイルストーンが発生した時期と定義され、より病態の進行した病期と捉えられている。剖検による後方視的な病理学的検討では、死亡する約 5 年前後にこれらのマイルストーンが集中することが報告されて、世界的にも注目されるようになった。拡大解釈すると、転倒する症例では 5 年前後で寿命を迎える可能性がある、ともいえる。転倒を完全に防ぐことは臨床的には極めて困難であることから、QOL の観点から骨折は起こさないことが極めて重要となる。我々は同程度の運動障害を後遺症として認める脳血管障害患者を疾患対照として、PD の骨塩量および骨代謝マーカーを検討した<sup>7)</sup>。図 5 に示すように、PD では運動障害の程度によらず有意に骨粗鬆症が高頻度であった。骨粗鬆症を伴った PD では骨粗鬆症を伴わない PD と比較して、骨吸収マーカーである NTX (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド) および TRACP (骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) が高値であることが明らかとなり、PD における骨粗鬆症治療の特徴を明らかにすることができた。実臨床では治療上のサロゲートマーカーとして日常診療における QOL 維持に有益であると考えられた。

### VI. これから

PD の根治療法が切望されて久しいが、 $\alpha$  シヌクレインを標的として 2 つの抗体療法が開発され効果に期待が持たれた。しかし 2022 年暮れに第 2 相臨床試験成績が発表され、残念ながらプラセボと何ら違いは認められなかった。根治への険しい道のりと地道な研究開発の重要性を改めて痛感し我々の 2022 年は暮れた。一方、新たな取り組みとして、我々は診療記録の単語情報をデータベース化し、人工知能を用いて診断精度を向上したり、発症以前のより早期の検出における有用性を確立するために産学協同研究を開始している。リンパ球サブセットや核酸、血漿や髄液などのウェットサンプルを用いたプロテオミクスなどと関連性を検討することにより、治療反応性や予後予測などに関わるサブグループの検出方法の確立を目指している。一部の成果は第 16 回日本パーキンソン病運動障害学会に報告し優秀ポスター賞を受賞した。2023 年は険しい道のりを一歩でも先へ歩みを進められるよう更なる発展を目指したい。

我々の PD 研究の現状を小括した。まだ道半ばであるが、今後もモチベーション高く PD の根治を目指した治療の確立に貢献するべく研究を継続したいと考えている。

本稿で紹介した研究は岩手医科大学脳神経内科・老年科の多くの研究員および研究捕手の情熱あふれるエフォートの上に行われた。ここに感謝の意を表す。

特に PD 研究チームの構成メンバーである、岩岡和博先生、高橋健太先生、高橋海先生、鈴木啓生先生、田口啓太先生、野崎亮太先生、山口隆先生、山原可奈子先生、石角陽子さん、阿部加奈子さんに対してはさらに深く感謝の意を表す。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

## References

- 1) **Iwaoka K, Otsuka C, Maeda T, et al.**: Impaired metabolism of kynurenine and its metabolites in CSF of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **714**, 134576, 2020.
- 2) **Takahashi K, Iwaoka K, Takahashi K, et al.**: Cerebrospinal fluid levels of oxidative stress measured using diacron-reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* **757**, 135975, 2021.
- 3) **Taguchi K, Iwaoka K, Nozaki R, et al.**: Prodromes and probability in people living with Parkinson's disease: a retrospective study. *J Mov Disord Disabil* **31**, 1-11, 2021.
- 4) **Taguchi K, Iwaoka K, Yamaguchi T, et al.**: A cross-sectional study of Parkinson's disease and the prodromal phase in community-dwelling older adults in eastern Japan. *Clin Park Relat Disord* **7**, 100147, 2022.
- 5) **Takahashi K, Nishiwaki H, Ito M, et al.**: Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients with motor complications. *Parkinsonism Relat Disord* **95**, 11-17, 2022.
- 6) **Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, et al.**: Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* **35**, 1626-1635, 2020.
- 7) 鈴木啓生, 大浦一雅, 山原可奈子, 他: パーキンソン病における骨粗鬆症の発症病態に関する骨代謝関連検査を用いた臨床的検討. *岩手医誌* **72**, 191-204, 2020.