

氏 名 ・ (本籍)	高橋 裕哉 (東京都)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 886 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	The Relationship of orexin(hypocretin) system and astrocyte activation in parkinson's disease with hypersomnolence (過眠症状を認めるパーキンソン病におけるオレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 河谷 正仁 (副査) 教授 尾野 恭一 教授 高橋 勉

学位(博士一甲)論文内容要旨

The Relationship of orexin(hypocretin) system and astrocyte activation in parkinson's disease with hypersomnolence

過眠症状を認めるパーキンソン病における オレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与

申請者氏名 高橋 裕哉

研究目的

パーキンソン病（PD）は過眠症状（hypersomnolence；HS）を認めることが知られているが、その機序は未だ明らかにはなっていない。PD の過眠症状は日中の眠気、睡眠発作、REM 睡眠行動異常などがあり、部分的にナルコレプシーでみられる症状と似ている。PD において過眠症状と髄液オレキシン値の低下は相関しているという報告があり、PD にに伴う過眠症状にはオレキシンの低下は関与していると考えられるが、PD で認められる過眠症状にはオレキシン神経系の障害以外にも複数の要因が考えられている。

一方炎症性脱髄疾患において、アストロサイト活性化が神経障害に関連しているとする報告が近年注目されている。アストロサイトの構成分子である GFAP（glial fibrillary acidic protein）と低分子量カルシウム結合タンパク質である S100B の発現は、アストロサイト特異性が高く、それらの発現量はニューロンの障害程度と正の相関を示すことが知られている。すなわち CSF 中 GFAP、S100B 値はアストロサイトの活性化の指標として有用と考えられている。PD においてもアストロサイト活性化が病態に影響していることが報告されているが、PD における過眠症状とアストロサイト活性化の関与を検討したものはこれまで報告されていない。

今回我々は、PD における過眠症状とオレキシン神経系の障害とアストロサイト活性化の関連性を調べるため、パーキンソン病患者とナルコレプシー患者由来の脳脊髄液を用いて、オレキシン値、GFAP 値、S100B 値を測定し過眠症状に影響しているか検討した。

研究方法

過眠症状のある PD 患者 5 例、過眠症状のない PD 患者 8 例、ナルコレプシー患者 8 例、そして control 群としてオレキシン神経系、アストロサイトの障害がないと考えられる疾患 9 例（心因反応、整形外科疾患、心血管疾患など）の合計 30 例の脳脊髄液中オレキシン値、GFAP 値、S100B 値を測定した。PD の診断は旧厚労省のパーキンソン病診断基準に従い、ナルコレプシーの診断は ICBD(Inernational Classification Sleep Disorders)の診断基準に従った。

本試験は、秋田大学倫理委員会において承認されており、検体は研究目的で使用することにに関して提供者から同意が得られた検体である。患者個人が特定できないよう匿名性に配慮し、研究の趣旨を説明後、同意書にて同意を得て実施した。

研究成績

過眠症状のある PD 群ではオレキシン値が 5 例中 4 例で異常低値を認めた。過眠症状のある PD 群、過眠症状のない PD 群、Narcolepsy 群、control 群の 4 群で各因子間を比較したところ、オレキシン値はナルコレプシー群で有意に低く ($p<0.01$)、過眠症状のある PD 群では有意差は認めないものの低い傾向を認めた。GFAP 値は過眠症状のある PD 群とナルコレプシー

群で有意に高かった ($p=0.0367$, $p=0.0162$)。いずれの群も S100B に関しては有意な差は認めなかった。更にオレキシン値と GFAP 値と S100B 値に相関があるかを確認したところ、ナルコレプシー群では各因子間で相関は認めなかったが、PD 群全体ではオレキシン値と GFAP 値の間に負の相関が認められた($r=-0.71$, $p=0.006$)。更に全検体を対象とすると、オレキシン値と GFAP 値には負の相関が認められ ($r=-0.591$, $p=0.0006$)、GFAP 値と S100B 値には正の相関が認められた ($r=0.496$, $p=0.005$)。

ナルコレプシーで CSF 中の GFAP 値が高くなることは報告されており、今回の結果はそれと一致した。これはオレキシン神経系の障害が起こる部位でアストログリオシスの関与がある事を示唆している。PD 群全体でオレキシン値と GFAP 値に相関が認められており、かつ各群全体でも負の相関を認めた。これはナルコレプシーと過眠症状のある PD において、GFAP の増加（＝アストロサイト活性化）がオレキシン神経系の障害に影響を与えている可能性があることを示唆する。

一方 PD において、オレキシン低値例が少数存在するという事実は、選択的にオレキシン神経系が障害されるナルコレプシーとは異なり、オレキシン神経系の障害は選択的ではなくドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン等の複数の神経系が障害されている内の一部と考えることができる。すなわちアストロサイトの活性化は直接過眠症状を引き起こしているわけではなく、睡眠覚醒に関与する神経細胞に障害を与えることで過眠症状が出現していると考えられる。その一部がオレキシン神経系であり、PD の過眠症状の原因になっていると思われる。

S100B においては各群有意差はなかったが、GFAP と S100B には相関を認めた。この違いは恐らく S100B はアストロサイトの活性化によって細胞外に分泌されるのに対して、GFAP は細胞骨格蛋白であり、積極的な分泌は行われず、その上昇はよりアストロサイトの細胞死を反映しやすいことが関連していると思われる。

結論

オレキシン値はナルコレプシー群のみ有意に低値を認め、過眠症状のある PD 群では有意差はないものの低い傾向があった。GFAP 値は過眠症状のある PD 群とナルコレプシー群で有意に高く、S100B 値は各群有意差はなかった。各群全体で GFAP 値とオレキシン値には負の相関があり、ナルコレプシーと過眠症状のある PD 群における GFAP の高値はオレキシン神経系の障害を示している可能性がある。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：河谷 正仁

申請者：高橋 裕哉

論文題名：The Relationship of orexin(hypocretin) system and astrocyte activation in parkinson's disease with hypersomnolence

過眠症状を認めるパーキンソン病におけるオレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与

要旨

本研究は、いまだ機序が明らかではないパーキンソン病の過眠症状にオレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与があるかを、脳脊髄液中のオレキシン値の測定、またアストロサイト活性化の指標として有用と考えられる GFAP 値、S100B 値の測定によって検討したものである。本研究によりパーキンソン病におけるオレキシン神経系の異常はアストロサイト活性化の関与が示唆され、過眠症状の原因の一つになっている可能性がある事が示されている。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

パーキンソン病患者を過眠症状の有無で分けた場合、脳脊髄液中オレキシン値、GFAP 値はコントロール群に比べ有意に上昇が認められている。これまでの報告ではパーキンソン病における脳脊髄液中 GFAP 値は変わらないされているが、過眠症状の有無には言及されていない。本研究の斬新性は過眠症状を

呈するパーキンソン病では脳脊髄液中の GFAP 値が上昇しており、オレキシン値と負の相関が認められることを初めて見出したことにある。このことはパーキンソン病におけるオレキシン神経系の障害にアストロサイト活性化が関与していることが示唆される初めての報告である。

2) 重要性

これまでパーキンソン病の病因について明確なことはわかっていないが、酸化ストレス、ミトコンドリア異常等の関与が示唆されている。アストロサイトは元々酸化ストレスに保護的に作用するが、この機能の破綻によりドパミン神経系が酸化ストレスにさらされ神経脱落に至る可能性がある。本研究により過眠症状を有するパーキンソン病にアストロサイト活性化が関与する可能性が示されたことは、神経変性の機序解明につながることのみではなく、パーキンソン病の進行抑制、発症予防の観点からも重要と言える。

3) 研究方法の正確性

脳脊髄液中オレキシン値の測定は RIA にて測定し、GFAP 値、S100B 値の測定はいずれも ELISA 法にて定量している。著者らは実際の測定前に測定実験間誤差を検討し再現性がある事を確認している。各群間の比較に統計学的検討を加えており、客観性は保たれており、正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

パーキンソン病、ナルコレプシーにおける過眠症状におけるオレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与を検討するための研究目的、方法、研究結果、考察を簡潔かつ明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。