

## パーキンソン病

成人の神経病の中では一番多い病気です。脳の一番深いところで、脊髄につながる直前に黒質という場所があります。黒い色をした神経細胞が集まっていて、肉眼でも黒く見えます。そこからドパミンという物質が分泌されています。ドパミンは体がスムーズに動くように調節している神経細胞に働きます。黒質の神経細胞が次第に減っていく病気がパーキンソン病です。ドパミンの分泌が減るので、体がスムーズに動かない、手足がふるえる、などいろいろな症状が現れます。原因はまだよくわかっていません。



## パーキンソン病治療の最前線 遺伝性パーキンソン病研究から新薬を見つける！

【研究課題】パーキン蛋白の機能解析と黒質変性とその防御

服部信孝

順天堂大学医学部脳神経内科准教授

### パーキンソン病とは

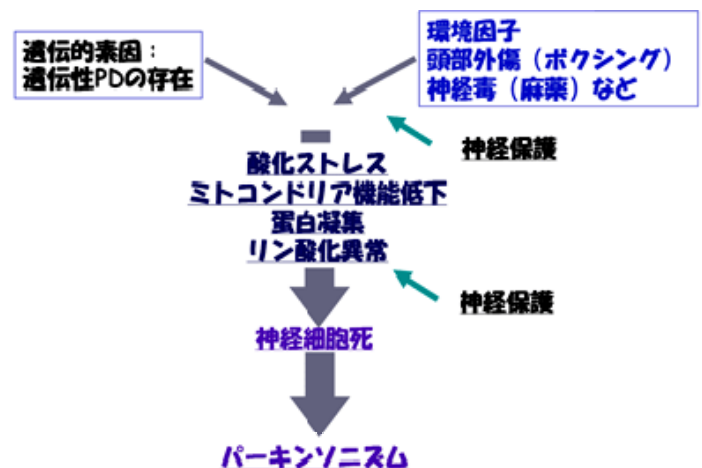
パーキンソン病は、中高年以降に好発する**進行性の運動障害を来す疾患**です。現在高齢化と共にパーキンソン病は増加の傾向にありその数は、10万人あたり120-130人の有病率です。原因ですが、酸化ストレスなどの関与が推定されています（図1）。

図1 パーキンソン病の発症機序

我々が考えている仮説を示します（右図）。

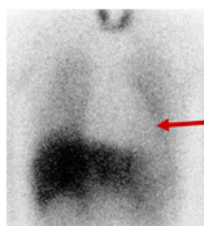
原因の仮説。

遺伝性パーキンソン病の存在は、遺伝的素因の関与が重要であることを示します。一方、頭部外傷など環境因子の関与も重要であり、環境因子と遺伝的因子の相互作用で発症することが推定されています。相互作用によりミトコンドリア機能低下、酸化ストレス、蛋白凝集、リン酸化異常が誘発され細胞死が起こると考えられています。この発症機序のどこかを細胞死が起こる以前に予防できれば進行を阻止できると考えております。



・パーキンソン病では脳MRI、脳SPECTなどの検査、また血液、髄液では明らかな異常所見は認められない。

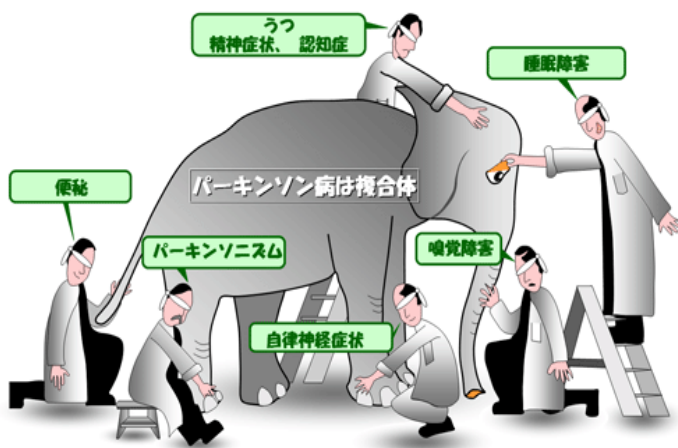
・唯一、MIBG心筋シンチグラフィーで心臓の取り込み低下が見られることが特徴的である。



MIBG心筋シンチグラフィー：  
心陰影の消失

図2 MIBG心筋シンチグラフィーで取り込み低下が認めらる

パーキンソン病の臨床症状で重要な四大徴候としては、手が震える、筋肉が固くなる、動きが鈍くなる、姿勢が崩れてもすぐに立ち直れないがあります。この主要徴候のうち少なくとも2症状を認め、左右差が存在し頭部MRI、CTなどの画像に異常がなければ診断できます。パーキンソン病の画像には異常が存在しないのです。更にドパミン製剤（L-ドーパ）やドパミン効果を増強する薬に対し反応を認めれば診断は容易ですが、初期ではその診断に苦慮することもあります。



Langston, Ann Neurol 2006

図3 パーキンソン病とはパーキンソン病複合体と言える

最近では心臓の検査である MIBG(123I-meta iodobenzyl-guanidine) が、その診断に有用であることが分かってきました<sup>1</sup>。パーキンソン病患者さんでは、MIBG の取り込み低下が観察されます(図2)。この検査は、レビー小体出現型パーキンソン病に特異的とされており、アルツハイマー病とレビー小体型痴呆症の鑑別においてもその有用性が指摘されています。初期でアルツハイマー病とパーキンソン病で認知症を来しているような場合、この検査で取り込み低下があればアルツハイマー病との鑑別にも有用であると言われております。

パーキンソン病は運動障害の疾患ですが、現在では嗅覚障害、認知症、うつ症状、睡眠障害、便秘など運動障害以外の症状も伴うことが多く、現在では神経精神障害の疾患として捉える傾向があります(図3)。

一口メモ：レビー小体

神経細胞の中や神経細胞の中に出現する楕円形の異常物質(封入体)。 $\alpha$ -シヌクレインという蛋白が主成分。パーキンソン病の神経細胞に出現することが多い。なぜレビー小体ができるか、詳しいことはわかっていません。

## パーキンソン病の治療

### 1. 薬物療法

パーキンソン病の治療は、L-dopa の導入により生命予後は劇的に改善されました。今では、一般人口と大差ないレベルに達しています。しかし、一方で L-dopa 治療に伴う運動合併症状の問題がクローズアップされ、ドパミン作動薬などが開発されました。その開発により運動合併症状である薬が切れたときに出る強い症状(ウェアリングオフ)や不随意運動(ジスキネジア)などの頻度は減少しました。一方、ウェアリングオフに関する新しい薬も利用できるようになり、治療の幅は広がっています。ドパミン作動薬には、パーロデル、ペルマックス、ドミン、カバサル、ピ・シフロール、レキップの6種類があります。パーロデル、ペルマックス、カバサルは麦角製剤でドミン、ピ・シフロール、レキップは非麦角製剤です。最近、麦角製剤で心臓弁膜症が惹起されることが報告されました。頻度は少ないですが、麦角製剤を服用の患者さんは定期的に心臓超音波検査を受けることを勧めます。治療により多くの症状は改善されることが分かってきましたが、様々な症状の中で、一歩が出にくいなどの「すくみ足」は依然薬に反応しにくいものとして指摘されています。最近では、てんかんの薬であるゾニサミドが、パーキンソン病にも効果があることが分かってきました<sup>2</sup>。今後は既に他の疾患の適応を持っている薬剤でパーキンソン病にも有効を示すようなものが補助剤として注目されていくように思います。

### 2. 機能的手術療法・遺伝子治療・神経再生

薬物療法で増量しても更に症状が悪化する場合は、機能的外科手術がその適応になります。L-dopa に反応の良い患者さんは、この機能的手術療法の適応になります。勿論、認知症などの症状がないのが前提です。この手術によりトータル薬物量が半分減量できるとされています。薬物療法の発展は目まぐるしいものがありますが、限界があるのも事実です。そこで進行性のパーキンソン病患者さんに福音となりうるような治療が遺伝子治療です。これはドーパ脱炭酸酵素をウィルスベクターと呼ばれる遺伝子の運び屋さんに組み込み、活性が低下したこの酵素を遺伝子により補い治療するのが目的です。現在、わが国では自治医大で始まりました。また神経幹細胞をドパミン神経細胞に分化させ移植することも将来的には現実的になるものと思います。

### 3. 近未来的薬物治療

現在、遺伝性パーキンソン病の研究が盛んに行われています。何故、遺伝性パーキンソン病が大事か？それはたった1つの遺伝子異常でドパミン神経が脱落してしまうので、その遺伝子異常のメカニズムを明らかにできれば神経脱落の原因が分かると考えられています。現在分かっている遺伝性パーキンソン病の一覧を示します(表1)。我々順天堂大学のグループは、この遺伝性パーキンソン病の病態から通常型パーキンソン病の病態解明に繋げようとする研究課題に取り組んでいます。特にわが国で遺伝子が単離・同定されたパーキンソン病の遺伝子について精力的に取り組んでいます。今のところこの遺伝子の機能としては蛋白分解系に関与していることが分かっています。一般に神経難病には部位特異的に蛋白が凝集した封入体を形成します。

封入体形成に蛋白分解系の関与が指摘されており、パーキンソン病遺伝子がこの蛋白分解系に関わる酵素であるとする発見は高い評価を受けています。他にも6つの原因遺伝子が発見されており、各々の遺伝子機能は、おそらく相互に作用していることが予想されています。これら遺伝子の機能が分かれば神経変性の全貌を明らかにできますし、原因が分かれば新規薬物の開発も現実味を帯びてくるものと信じております。

遺伝子シンボル	遺伝形式	染色体部位	遺伝子名	頻度	孤発型における頻度
SNCA (PARK1, PARK4)	優性遺伝	4q	$\alpha$ -シヌクレイン	<0.5%	-
PARK2	劣性遺伝	6q	パーキン	10-20%	稀
PARK3	優性遺伝	2p	?	?	-
PARK5	優性遺伝	4p	UCHL-1	Rare	-
PARK6	劣性遺伝	1p	PINK1	2-7%	稀
PARK7	劣性遺伝	1p	DJ-1	1-2%	稀
PARK8	優性遺伝	12p-q	LRRK2	5-10%	2%
PARK9	劣性遺伝	1p	ATP13A2	?	-
PARK10	感受性遺伝子	1p	?	?	-
PARK11	優性遺伝	2q	?	?	-
PARK12	感受性遺伝子	Xq21-25	?	-	-
PARK13	優性遺伝	2p	NR1Z	稀	

表1 遺伝性パーキンソン病の分類

最も頻度が高いのは若年性パーキンソン病の原因であるパーキンソン遺伝子です

1. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**(2):189-94.
2. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;**68**(1):45-50.