

アカデミックデイズ 2021

リスナーからのご質問に対する石本先生・田口先生・生野先生*からのご回答

(2021.10.22. 公開)

※本 Q&A にご回答いただくにあたり、医学部附属病院の生野真嗣先生にもご協力いただきました！

【パーキンソン病ってどんな病気？】

Q. パーキンソン病の有病率が年々増えているのはなぜ？

A. 様々な要因があると考えられます。例えばパーキンソン病は高齢になるほど発症が増えますので、高齢化も原因の一つと予想できます。また、この病気自体の認知度が上がったこと、ダットスキャンという脳内のドパミン神経の状態を確認できる検査が保険収載されたことなどによる診断率の向上も影響している可能性があります。

Q. パーキンソン病の発症要因は何だろう？パーキンソン病は遺伝性疾患なの？

A. 発症リスクとなる要因はたくさんあると考えられていますが、分かっていないことも実にたくさんあります。パーキンソン病の多くでは α -シヌクレインというタンパク質の塊が神経細胞に蓄積していることや、いくつかの遺伝子変異などによってパーキンソン病発症リスクが上がるのが分かっています。こうした遺伝子変異なしにパーキンソン病を発症する機序というものは大きな謎であり、私どもとしてもとても気になるところです。

遺伝性疾患か、という問いに関しては、現在分かっている強い遺伝的要因をもつ割合はパーキンソン病患者さん全体の5~10%程度と考えられています。大多数のパーキンソン病発症には強い遺伝的要因がなく、孤発性パーキンソン病と呼ばれます。しかし弱いながらもパーキンソン病を発症しやすくする遺伝的リスクが現在までに90種類ほど見つかっており、このような弱い遺伝的リスクをたくさん持つことによって孤発性パーキンソン病が発症しやすくなる可能性が指摘されています。現在孤発性パーキンソン病と呼ばれているパーキンソン病も、これからの研究の進歩により、かなりの部分が遺伝的要因によることが分かってくるかもしれません。

Q. α -シヌクレインはパーキンソン病にかかった結果つくられるもの？それともパーキンソン病にかかる原因？

A. α -シヌクレインは一般的に体の中のいろいろなところに存在するタンパク質ですが、これが神経細胞の中で塊をつくり蓄積していることがパーキンソン病の大きな特徴のひとつとされています。原因なのか結果なのかという議論は非常に重要ですが、例えば α -シヌクレインをつくる遺伝子に変異がある方や、たくさんつくるような遺伝子を持っている方は、パーキンソン発症リスクが高くなることは分かっています。そのため、 α -シヌクレインの質的・量的な異常がパーキンソン病の原因になるのではないかという意見が現在のところ有力です。

Q. 神経細胞を減らさないようにするための予防行動はどんなものがあるの？

A. パーキンソン病においてドパミン神経を保護する明確な方法は確立されていません。しかし神経障害の一般的な例として、糖尿病の悪化や様々な栄養不足などが影響することがあります。こうしたことを予防することは一般的に神経障害を減じるために望ましいと考えられます。パーキンソン病での神経細胞障害を減らすための研究は国内外でもたくさん研究されています。神経細胞を減らすことにつながるかどうかは不明ですが、太極拳などの運動がパーキンソン病の症状改善に有効との報告が多くなされています。運動が予防にも有効かどうか、今後の研究で明らかになることが期待されます。

Q. パーキンソン病の研究先進国はどこ？

A. 世界各国でパーキンソン病について研究されており、素晴らしい成果が多くの国より発表されています。一つの指標ではありますが、2020年10月～2021年10月の1年間におけるパーキンソン病についての論文は、USAや中国、イギリスから多く報告されています。また、一例をあげると、マイケル J. フォックス財団は、パーキンソン病研究の世界最大級の非営利基金で、治療法確立と根治に向け大規模な研究支援を行っています。日本の研究レベルも以前から欧米に遜色なく高く、今から60年前にパーキンソン病がドパミン細胞の異常によって生じることを最初に報告したのは日本とオーストリアの研究者です。最近ではパーキンソン病の遺伝学的研究やiPS細胞由来のドパミン細胞移植の基礎・臨床研究で世界を先導する成果を挙げています。

Q. 大脳皮質に β -アミロイドが溜まることがアルツハイマー病発症の原因と言われ、中脳では α -シヌクレインというタンパク質が溜まるのがパーキンソン病発症の原因となる。ということは、他の脳の領域にもまた違ったタンパク質が溜まると別の症状が出る可能性が考えられるけど、そうした例題はあるの？

A. 病理学的な特徴として、何らかのタンパク質が異常蓄積をきたしているという点は他の神経変性疾患でも報告されています。代表的な例は筋萎縮性側索硬化症（ALS）で、TDP-43というタンパク質が蓄積していると言われていています。

Q. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）とパーキンソン病は何が違うの？ALSは足から動けなくなると聞いたけど、パーキンソン病も同じ？

A. 病理学的な特徴として、何らかのタンパク質が異常蓄積をきたしているという点は共通していると言えるかもしれませんが。ただ、障害される神経の場所や種類、蓄積するタンパク質の種類がALSとパーキンソン病では異なります。誤解を恐れず簡単に言うと、ALSは体を動かす神経そのものの病気、パーキンソン病は体を動かす神経を調整するための神経の病気、と言えるかもしれません。症状がどこから始まってどのように進行するかはケースバイケースで、同じ病気でも患者さんによって異なります。ただしパーキンソン病では右手足・左手足など、片側から症状が始まることが多いとされています。

Q. パーキンソン病にかかると、どうして睡眠障害が起こるの？

A. 近年非常に注目されている分野ですが、実はまだよく分かっていません。ドパミン神経を減少させた動物モデルで睡眠障害をきたすことが報告されていますが、人間ではそれほどドパミン神経が減少する前から睡眠障害が出現することが知られており、ドパミン神経障害以外の原因があるのではないかと考えられます。こういった観点から、国内外で熱心に研究が進められています。それでもまだ分かっていないことがたくさんあり、我々もどうして睡眠障害が起きるのか、とても気になるところです。

Q. レム睡眠行動障害（RBD）は自分では気づけないの？

A. 一人で寝ていらっしゃる場合は気づくのが難しいです。多くの場合、同室で寝ていらっしゃる方に特徴的な症状がないかを伺うことではじめて、RBD様症状の可能性が疑われることが多いです。またきちんと調べるには睡眠時の特殊な検査などが必要です。

【パーキンソン病発病と関係しているタンパク質「 α -シヌクレイン」とは？】

Q. α -シヌクレインは、生きていくうちに人体で生成されるもの？それとも元からあるもの？（元からあってそれがダメになるという変化が起こる？）

A. 元からあるもので、若い人の体の中にも存在します。また、日々作られ、分解されていると考えられます。 α -シヌクレインは、人体のあらゆる神経細胞に存在しますが、神経細胞内で蓄積・凝集してしまうことがパーキンソン病の特徴の一つです。

Q. α -シヌクレインには本来の役割などはあるの？

A. α -シヌクレインは、神経細胞では膜輸送などの活動に関連があることは考えられています。しかし現時点では、このタンパク質の機能はまだ詳しくは分かっていません。様々な機能を持っているのではないかと想定されますが、私どもとしても大変興味のあるところです。

Q. α -シヌクレインは通常分解されるもの？

A. 他の多くのタンパク質と同様に作られ、分解されることが報告されています。この分解のメカニズムの異常も、発症原因に関与しているのではないかと注目され、研究の重要なターゲットの一つになっています。

Q. α -シヌクレインは人工的に作れる？

A. 何をもって人工的とするかによるかと考えられますが、 α -シヌクレインの遺伝子を導入することで大腸菌や培養細胞の中につくることは可能です。

Q. GBA 遺伝子と α -シヌクレインの関係は、どの程度分かっている？

A. グルコセレブロシダーゼ遺伝子（GBA）はゴーシェ病の原因遺伝子であるとともに、パーキンソン病と関連することが分かっています。グルコセレブロシダーゼは、グルコセレブロシドをグルコースとセラミドに分解する酵素であり、この酵素に異常が起こると、 α -シヌクレインが蓄積しやすい環境になると考えられています。しかし、詳細なメカニズムはまだはっきりしておらず、両者の関係について多くの研究がされています。

Q. α -シヌクレインを除去できればパーキンソン病から回復する？

A. ご指摘の観点からも、治療開発のための研究が国内外でなされています。ただ、既にドパミン神経が減ってしまった後から除去しても意味があるのかなど、 α -シヌクレインがドパミン神経を障害するメカニズムがはっきり分かっていないため、 α -シヌクレインをターゲットとした新規治療開発には課題も多いのが現状です。

【どのように研究をしているの？】

Q. 動物実験は特別な部屋で行うの？

A. 当研究室では、動物実験専用の環境を整えた特別な施設で実験を行っています。京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設には、SPF (Specific Pathogen Free) 領域といって、特定された微生物や寄生虫が存在しない状態で動物を維持するための施設があり、定期的な検査なども行われています。

Q. どうやってモデルマウスをつくったの？

A. ヒトの病的な α -シヌクレインが蓄積するようリスク因子はある程度分かっているものがあるので、そうした遺伝子をマウスに導入することで遺伝子改変マウスを作りました。

Q. 病気の原因がわからない状態で、どうやって病気のマウスを再現できたの？

A. α -シヌクレイン遺伝子の重複や変異が一部の遺伝性パーキンソン病発症のリスクのひとつとなっていることは分かっており、こうした遺伝子をマウスに導入することで再現できました。

Q. モデルマウスでは運動に障害が出るまでいかなかった？

A. 今回ご紹介したモデルマウスは運動症状が出る前の前駆期の症状を再現しております。マウスの寿命がおおよそ2年ということもあり、少なくとも寿命の範囲内では明らかな運動障害は出ておりません。

Q. 動物モデルが使えない、人間特有の病気などはある？

A. マウスとヒトで働きの異なる体内分子などもあり、全てがマウスで再現可能という訳ではありません。そのため他の動物を含め目的に合わせて様々なモデルが作られています。また、いわゆる「こころ」の病気などは動物モデルで解析することが非常に難しい側面を持ちます。それでも病気全体ではなくても一部をモデル化するなど、ほとんどの病気に関して動物モデルは有用です。また、例えば治療方法の確立という観点ではヒトでの治験の前に、ほとんどの場合、動物モデルで安全性や効果の検証が行われます。

Q. (ライブ実験にて) 奥でチョンとしていたのは何ですか？

A. 作業中継中のことでしょうか？うまく見えていなければすみませんでした。

Q. パーキンソン病への核酸医薬の開発状況はどうなっている？

A. 国内外で研究されています。ご興味があれば、「国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)」のプレスリリースなど興味深い報告がありますのでご参照ください。私どもとしても効果的な治療に結びつくと思いいなと思います。

Q. 研究の成果が出るのにどのくらいの時間がかかるの？

A. 研究内容によってまちまちです。また、当初の予定通りの結果が出ないことも多くあります。現在の公的研究費は2~5年くらいのもので多いのですが、5年以内に成果を出すのはなかなか大変です。当研究室でも、我々の研究が良い成果に繋がり、何より治療開発に結び付けられるよう、日々尽力して参ります。