

# パーキンソン病の認知機能障害は鼻からはじまる？

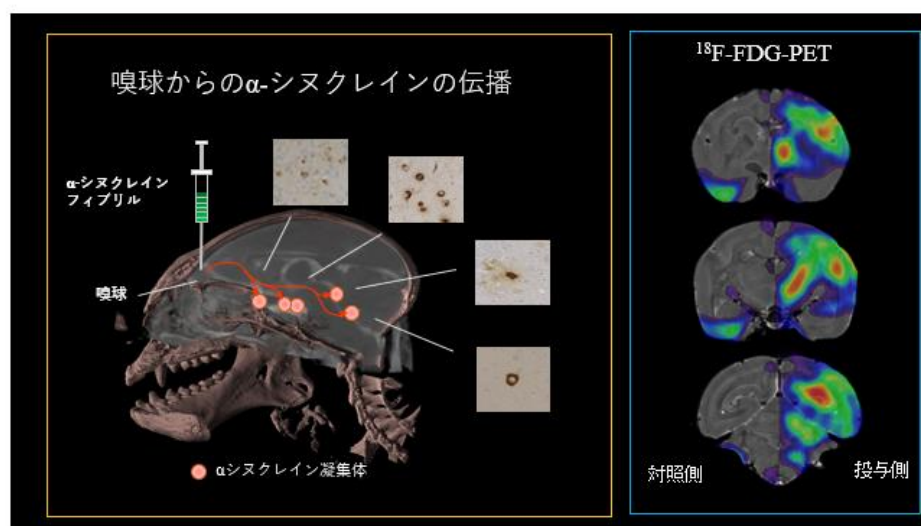
## —レヴィ小体病における嗅覚系伝播経路の解明—

### 概要

京都大学医学部附属病院の澤村正典 特定病院助教、同院脳機能総合研究センター 尾上浩隆 特定教授、同大学大学院医学研究科 山門穂高 特定准教授、上村紀仁 特定助教、伊佐正 同教授、高橋良輔 同教授らの研究グループは、 $\alpha$ シヌクレイン<sup>※1</sup>の凝集体（フィブリル）<sup>※2</sup>を霊長類の一種であるマーモセットの嗅球<sup>※3</sup>へ投与した実験により、パーキンソン病などを含むレヴィ小体病<sup>※4</sup>における嗅覚系伝播経路と認知機能障害の関連性について明らかにしました。

パーキンソン病はドパミン神経が進行性的に変性を起こす難病で、進行期になると多くの患者さんで認知症を合併します。パーキンソン病の類縁疾患としてレヴィ小体型認知症<sup>※5</sup>という認知症も知られており、これらはまとめてレヴィ小体病と呼ばれます。認知症の患者さんは急速に増加しており、介護者の負担に加え、社会的・経済的にも大きな問題となっています。最近、レヴィ小体病の病態として、 $\alpha$ シヌクレインという蛋白質が脳内に異常に凝集し、神経細胞同士の間を伝播することで、脳に広く病変を形成し、病状を進行させるという仮説が注目されています。私たちはマーモセットを用いたレヴィ小体病モデルの作製に成功し、嗅球からの伝播が認知機能障害と関連している可能性を示しました。レヴィ小体病の霊長類モデルはパーキンソン病やレヴィ小体型認知症の病態解明や治療薬の開発に有用であると考えられます。

本研究成果は、2022年8月22日（現地時刻）に、国際学術誌「Movement Disorders」のオンライン版に掲載されました。



霊長類の一種であるマーモセットの嗅球へ $\alpha$ シヌクレインの凝集体を投与すると、脳内へと伝播しました。さらに投与側の脳では広範囲な脳機能低下を認めました。

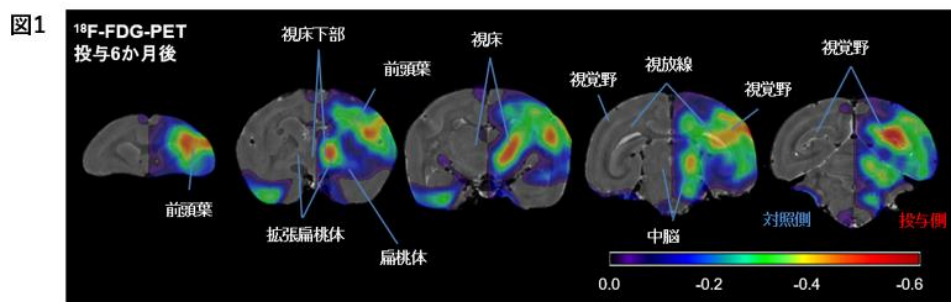
## 1. 背景

パーキンソン病は動作が緩慢になる等の運動機能障害を主徴とする進行性の神経変性疾患で、進行期になると高確率に認知症を合併します。パーキンソン病の類縁疾患としてレヴィ小体型認知症という病気も知られており、これらはまとめてレヴィ小体病とも呼ばれます。現代においては、高齢化に伴い認知症は大きな社会問題となっており、介護者を筆頭に、社会的・経済的にも大きな負担となっています。

最近になり、レヴィ小体病はその原因である $\alpha$ シヌクレインというタンパク質の凝集物が脳内で神経細胞から神経細胞へと伝播するという現象が注目されています。これまで、患者さんの脳の剖検解析の結果から、レヴィ小体病では嗅球や下部脳幹から、それぞれ特定の経路に沿って $\alpha$ シヌクレインの伝播が生じると考えられています。これまでマウスなどのげっ歯類に $\alpha$ シヌクレインの凝集体（フィブリル）を脳内へ投与することでパーキンソン病のモデルとなることが報告されてきました。しかしながら、霊長類での報告は限られており、特に霊長類の嗅球からの伝播経路についてはこれまで報告はありませんでした。本研究では霊長類の一種であるマーモセット<sup>※6</sup>の嗅球へ $\alpha$ シヌクレインの凝集体を投与し、嗅球からの $\alpha$ シヌクレインの伝播を再現することを目的としました。

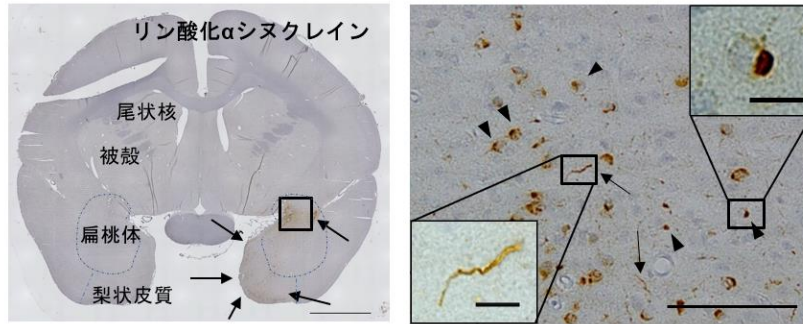
## 2. 研究手法・成果

まず人工的に作成した $\alpha$ シヌクレインフィブリルを4頭のマーモセットの片方の嗅球へと投与しました。投与された $\alpha$ シヌクレインの凝集体は嗅球の神経細胞へと取り込まれ、異常な $\alpha$ シヌクレインの凝集を生じ、神経細胞から神経細胞へと伝播します。3ヵ月後のマーモセットでMRIを撮影すると、 $\alpha$ シヌクレインの凝集体を投与した嗅球が萎縮していることがわかりました。さらに3ヵ月、6ヵ月後に1頭ずつのマーモセットで<sup>18</sup>F-FDG-PET<sup>※7</sup>を行い脳機能の評価を行うと、 $\alpha$ シヌクレインフィブリルを投与側では、広範囲に糖代謝が低下していることがわかりました（図1）。特に視覚に関連した部位での低下も認め、これは認知症を伴うパーキンソン病やレヴィ小体型認知症で認める異常と類似したものでした。



さらにこれらのマーモセット脳内では、嗅覚系経路に沿って次々と伝播し、異常な $\alpha$ シヌクレインであるリン酸化 $\alpha$ シヌクレイン<sup>※8</sup>が出現することが明らかとなりました（図2）。私たちはこの新しいレヴィ小体病のマーモセットモデルを調べることで、 $\alpha$ シヌクレインの嗅覚系伝播経路と認知機能障害の関連性を示すことができました。これはパーキンソン病では嗅覚障害と認知機能障害の関連性が報告されていることを裏付けるものでした。

図2



異常な $\alpha$ シヌクレインであるリン酸化 $\alpha$ シヌクレインの凝集体が扁桃体や梨状皮質を中心に多数出現しました。

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、レヴィ小体病における $\alpha$ シヌクレインの嗅覚系伝播経路について霊長類を用いて解析することができました。今後はこのレヴィ小体病の霊長類モデルを使用し、パーキンソン病やレヴィ小体型認知症の早期診断や認知機能障害の治療につなげていきたいと考えています。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、AMED「脳とこころの研究推進プログラム（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）」から主たる支援を受け、実施されました。

#### <用語解説>

※1  $\alpha$  シヌクレイン：主に神経細胞に存在し、シナプス機能制御や神経可塑性に関与するタンパク質。パーキンソン病では異常な $\alpha$ シヌクレインの凝集体から構成されるレヴィ小体が蓄積することで神経細胞死が生じると考えられています。

※2  $\alpha$  シヌクレインの凝集体（フィブリル）： $\alpha$ シヌクレインの単量体が多数結合したもの。

※3 嗅球：嗅覚情報を処理する脳部位の一つ。鼻腔に入った匂い物質は嗅神経で受容され、嗅球へと伝えられます。

※4 レヴィ小体病：運動の異常を主体とするパーキンソン病、認知症の一種であるレヴィ小体型認知症は、いずれも脳内にレヴィ小体という $\alpha$ シヌクレインの凝集体が蓄積していることが知られています。このことからパーキンソン病やレヴィ小体型認知症は一つのグループであり、しばしばレヴィ小体病とまとめて呼ばれています。

※5 レヴィ小体型認知症：アルツハイマー病に次いで多い認知症で、幻視を認めることがあるのが特徴的です。パーキンソン病と同様に $\alpha$ シヌクレインの凝集体であるレヴィ小体を認めます。

※6 マーモセット：小型の霊長類の一種。霊長類とは類人猿などを含む動物のグループでヒトも霊長類の一種です。マウスなどのげっ歯類と比べて脳の構造がよりヒトに近いため、脳研究に有用であると注目されています。

※7  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET：放射性物質を標識したブドウ糖（ $^{18}\text{F}$ -FDG）を体内に投与し、脳内でブドウ糖の取り込み量を可視化することで、脳機能を調べる方法。認知症やてんかんの診断などに用います。

※8 リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン：正常な脳でも $\alpha$ シヌクレインが存在しますが、凝集体などの異常な状態になるとリン酸化されたリン酸化 $\alpha$ シヌクレインへと変化することが知られています。

### <研究者のコメント>

私は脳神経内科医師として多くのパーキンソン病の患者さんを診察してきました。パーキンソン病の進行期では、認知機能障害が治療の妨げになることが多く、非常に大きな問題だといつも感じております。私たちの作製したモデル動物を用いた研究により、一人でも多くの患者さんやご家族の苦しみを取れればと望んでいます。また、これまでマーモセットを用いた研究は行ったことがなく色々と苦勞もありましたが、多くの方に支えていただき最終的に新しいモデル動物を作製することができたことに感謝いたします。(澤村正典)

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Lewy body disease primate model with  $\alpha$ -synuclein propagation from the olfactory bulb. (嗅球からの $\alpha$ シヌクレイン伝播による霊長類レヴィ小体病モデル)

著者：澤村正典\*, 尾上浩隆\*, 塚田秀夫, 伊佐かおる, 山門穂高, 奥田真也, 生野真嗣, 畑中悠佑, 村山繁雄, 上村紀仁, 伊佐正, 高橋良輔 \*Equal Contribution

掲載誌：Movement Disorders DOI：10.1002/mds.29161