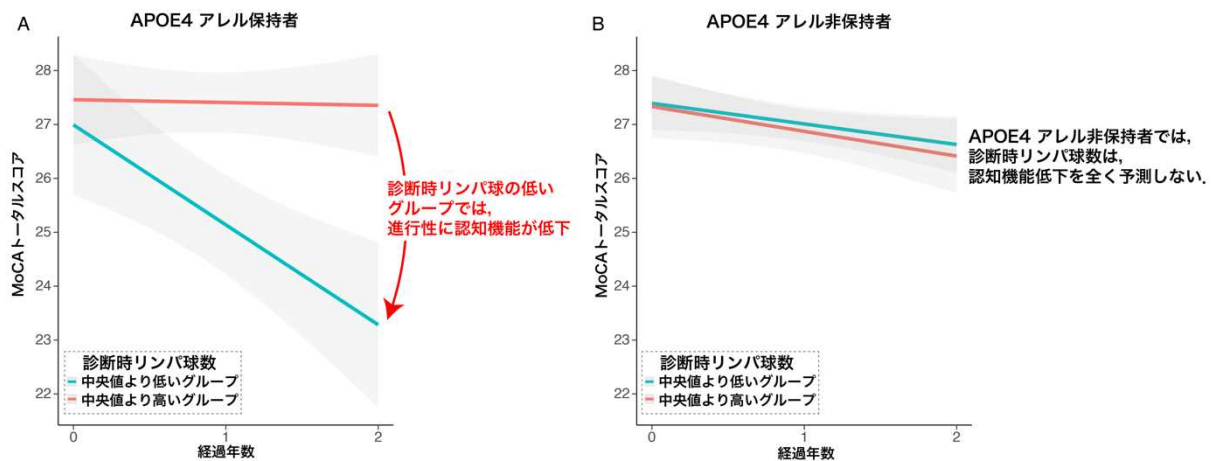


パーキンソン病では前認知症段階で血中リンパ球が低下

—先制治療・病態解明の鍵—

概要

パーキンソン病では、病気の進行に伴い認知症を合併することがありますが、認知症を発症する患者の特徴は未だ十分には分かっていません。今回、京都大学大学院医学研究科 月田和人 博士課程学生（帝京大学 先端統合研究機構 特任研究員、関西電力医学研究所 睡眠医学研究部 特任研究員兼務）、酒巻春日 同博士課程学生、高橋良輔 同教授らの研究グループは、国際多施設共同観察研究のデータを用いて、APOE4 アレル^{注1}をもつパーキンソン病患者においてのみ、診断時の血中のリンパ球の減少がその後の経時的な認知機能の低下を的確に予測することを発見しました。興味深いことに、診断時の血中リンパ球数の低下は、APOE4 アレルをもたない患者における認知機能の低下と全く関連がありませんでした。パーキンソン病において、血中リンパ球数は脳内の炎症を反映して低下する可能性が高いという報告を踏まえると、"APOE4 アレル"と"脳内炎症"は相補的に認知機能の低下を引き起こす可能性が示唆されます。本成果は、2021年10月14日に米国の国際学術誌「Movement Disorders」にオンライン掲載されます。



図："APOE4 アレル"保持者において、診断時にリンパ球数が低いと、進行性に認知機能が低下する。

1. 背景

パーキンソン病では、個々の患者によって経過がかなり異なることが知られています。そのため、患者の層別化を行い、治療介入を行っていく必要性が提唱されています。認知機能低下の起こりやすさには、APOE4 アレルをもつか否かが重要であることは分かっていますが、APOE4 アレルをもつ患者が必ず認知機能の低下を起こすわけではありません。

2. 研究手法・成果

本研究では、国際多施設共同研究である PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) 研究^{注2)} のデータを用いて、APOE4 アレルをもつパーキンソン病患者において認知機能低下を予測するマーカーを探索しました。すると、診断時の血中リンパ球数の低下が、APOE4 アレルをもつ患者において、以後の認知機能低下を的確に予測することを発見しました。興味深いことに、診断時の血中リンパ球数の低下は APOE4 アレルをもたない患者においては、以後の認知機能低下と全く関連がありませんでした。

3. 波及効果、今後の予定

血中リンパ球数は、パーキンソン病において、おそらく脳内の炎症を反映して低下することが以前より報告されています。本研究において、世界で初めてこの現象が認知機能の予測に有用であることが見出されました。さらに、この予測能は APOE4 アレルをもつ患者に限られるということは、"APOE4 アレル"と"脳内炎症"は相補的に認知機能低下を引き起こすと考えられます。本知見は、パーキンソン病における認知機能低下の発現機構に重要な示唆を与えるものと思われ、また、パーキンソン病における認知機能低下の先制治療にも光明を与えるものと期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本成果は、以下の事業・プログラム・プロジェクト・研究開発課題によって得られました。

ムーンショット型研究開発事業 (MS)

研究開発プログラム：「ムーンショット型研究開発事業 目標2 2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」(プログラムディレクター：祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長)

研究開発プロジェクト名：「臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて」

(プロジェクトマネージャー：高橋 良輔 国立大学法人京都大学 医学研究科 臨床神経学 教授)

研究開発課題名：「パーキンソン病前駆期モデル動物を活用した臓器間ネットワークの解明とヒトへのトランスレーションによるリスク予見法の創出」 (課題推進者：山門 穂高 国立大学法人京都大学医学部附属病院 脳神経内科 特定准教授)

研究開発期間：令和2年12月～令和7年11月

健康寿命を延伸するためには、疾患が発症した後で治療するという従来の考えから脱却し、疾患の超早期状態、さらには前駆状態を捉えて、疾患への移行を未然に防ぐという、超早期疾患予測・予防ができる社会を実現することが鍵となります。本研究開発プログラムでは、超早期疾患予測・予防を実現するため、観察・操作・計測・解析・データベース化などさまざまな研究開発を推進し、これらを統合して臓器間ネットワークの包括的な解明を進めていきます。

研究開発プロジェクトでは、新規イメージング・計測・操作技術の開発などにより、脳と全身臓器ネット

ワークの機能とその破綻を分子・細胞・個体レベルで解明します。それにより、2050年には、認知症関連疾患の超早期の発症予測法と予防法を開発し、先制医療を享受できる社会の実現を目指します。

プロジェクトマネージャーのコメント

本プロジェクトでは認知症を発症前に予測し、予防可能とすることを目指しています。そのためには従来の脳組織そのものの異常にとらわれた研究ではなく、超早期における全身性変化に着目し、かつ網羅的ビッグデータを用いた数理解析を利用することが重要です。それにより既存の発想では得られなかった画期的なバイオマーカーの開発や発症リスク予見法の開発が可能と考えています。本研究は特定の患者群を対象としたものではありませんが、ヒトにおけるビックデータを活用し数理・統計学的アプローチからリンパ球による超早期認知症予測バイオマーカーを見出したものです。この成果は本プロジェクトを通じた認知症の発症前予測・予防への第一歩になると考えています。

<用語解説>

注1) APOE4 アレル

APOE4 アレルは日本人において約 10%に認められる、アルツハイマー病発症の遺伝的な危険因子である。APOE 遺伝子には E2、E3、E4 のアレルがあるが、E4 アレルを 1 つ保有するとアルツハイマー病発症リスクが約 3 倍、2 つ保有すると約 12 倍に高まることが示されている。近年、アルツハイマー病のみならず、パーキンソン病においても APOE4 アレルをもつと認知症の合併リスクが上昇することが報告されている。

注2) PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) 研究

PPMI 研究は、"The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research"がスポンサーとなり、さまざまな企業、非営利団体、民間のパートナーが支援することで運営されている大規模な国際施設共同観察研究である。2010 年に開始され、11 カ国の 33 の臨床施設でパーキンソン病患者のみならず、パーキンソン病を発症するリスクの高い群、正常対照群など多様な群を研究に組み入れ、現在までに 1400 人以上の縦断的なデータを収集している。

<研究者のコメント>

パーキンソン病の患者の経過は、非常に多様です。それぞれに合った介入方法の開発の糸口として、多施設共同観察研究のデータなどを用いた大規模な解析が非常に重要だと考えています。本研究が、その一旦を担えれば幸いです。

<論文タイトルと著者>

タイトル：“Lower circulating lymphocyte count predicts APOE ε 4-related cognitive decline in Parkinson’s disease”（末梢リンパ球数は、パーキンソン病における APOE4 アレル関連の認知機能低下を予測する）

著 者：Kazuto Tsukita, Haruhi Sakamaki-Tsukita, and Ryosuke Takahashi

掲 載 誌：Movement Disorders DOI：10.1002/mds.28799

<お問い合わせ先>

月田 和人（つきた かずと）
京都大学大学院医学研究科・博士課程学生
FAX：075-761-9780
E-mail：kazusan[at]kuhp.kyoto-u.ac.jp

<報道・取材に関するお問い合わせ先>

京都大学 総務部広報課国際広報室
TEL：075-753-5729 FAX：075-753-2094
E-mail：comms[at]mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課
TEL：03-5214-8404 FAX：03-5214-8432
E-mail：jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業について>

科学技術振興機構挑戦的研究開発プログラム部プログラム推進グループ
小西 隆（こにし たかし）
TEL：03-5214-8419 FAX：03-5214-8427
E-mail：moonshot-info[at]jst.go.jp