

パーキンソン病における早期診断バイオマーカーの探索研究

服部 信孝

斉木 臣二

波田野 琢

順天堂大学大学院医学研究科神経学

パーキンソン病(PD)を非侵襲的・早期に診断することは、早期治療介入による廃用性障害の予防および期待されている先制医療を実現する上でも不可欠である。今回我々は、PD患者及びコントロールからなる2つのコホートにおいて、血漿サンプルの脂肪酸 β 酸化の定量的評価を試みた。方法としては、液体クロマトグラフィー・質量分析計およびキャピラリー電気泳動・質量分析計を併用し、目的代謝産物を測定した。長鎖アシルカルニチン群（炭素数 12-20）がPD患者で有意に低下しており、Receiver Operating Characteristics Curve分析では、Area of under the curve=0.895、0.846と診断意義を得られた。また早期例（ヤールステージI）については、AUC=0.895、0.932とさらに良好な結果を得ることが出来た。今後、本変化の生じる時期を明らかにすることが重要と考えられた。

A.研究目的

血漿成分からパーキンソン病（PD）早期診断に資する代謝産物を同定すること。

B.研究方法

I. 患者群

PD診断基準は Movement Disorders Society clinical diagnostic criteria (*Mov Disord* 30:1591, 2015)を使用した。PD群からは炎症性疾患・嚥下性肺炎・腫瘍性疾患に罹患歴のある症例を除外した。コントロールは中枢神経変性疾患に罹患しておらず、炎症性疾患・現在進行形の感染症・膠原病を伴わないものとした。以下それぞれの患者群の特徴を示す。

コホート1（1st cohort）

- 1) PD： 109例（67.3±9.99歳）
- 2) コントロール： 32例（62.9±12.4歳）

コホート2（2nd cohort）

- 1) PD： 145例（67.5±10.2歳）
- 2) コントロール： 45例（63.8±15.3歳）

II. 代謝産物解析方法

採血当日0時から絶食（飲水・内服は可）とし、採血当日の朝食を欠食とし、AM9:00-12:00に静脈

血を採血し、4℃で保存し2時間以内に遠心分離を行い、血漿を500μlずつ分注し、液体窒素中に保存した。代謝産物の解析には液体クロマトグラフィー・質量分析計およびキャピラリー電気泳動・質量分析計を用いた。

III. 統計解析

JMP Version 9.0（SAS Inc. Cary, NC, USA）を用いて、連続変数に関しては Student t test または Mann-Whitney U test (Wilcoxon test)、また名義変数に関してはカイ2乗検定にて群間比較をおこなった。さらにCMBsと独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

C.研究結果

I. PD群とコントロール群の比較

図1に示すように、PD群において長鎖アシルカルニチン群の著明な低下を認めた。特にAC(12:0)、AC(12:1)、AC(14:0)、AC(14:1)、AC(14:2)、AC(16:0)、AC(16:1)については両コホートにおいてPD群は有意な低下を示した。

後は、PD 運動症状発現前に長鎖アシルカルニチン群が変化を呈する可能性について検討し、その診断的意義について再検討すべきと考えている。

E.結論

長鎖アシルカルニチン群は PD にて低下しており、早期診断バイオマーカーとして有用であると考えられた。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

Shinji Saiki, Taku Hatano, Kei-Ichi Ishikawa, Akio Mori, Yutaka Oji, Ayami Okuzumi, Takeshi Fukuhara, Motoki Fujimaki, Takahiro Koinuma, Yoko Imamichi, Miho Nagumo, Norihiko Furuya, Shuko Nojiri, Taku Amo, Kazuo Yamashiro and Nobutaka Hattori. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient α -oxidation as early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Scientific Reports* (in submission)

2. 学会発表

1. 齊木臣二、西岡健弥、服部信孝 「神経変性疾患における代謝産物バイオマーカー同定とそれに基づく治療ストラテジー」 タウミー

ティング 2016年8月26日 学習院大学 東京都 (招待講演)

2. 齊木臣二、服部信孝 “Blood biomarkers for Parkinson's disease” 日本神経学会総会 2016年5月21日 神戸国際会議場 兵庫県 (シンポジウム)

3. 齊木臣二、波田野琢、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美、濃沼崇博、藤巻基紀、上野真一、福原武志、服部信孝 「パーキンソン病血液成分バイオマーカーの探索」 平成 28 年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班会議 2016年12月16日 都市センターホテル 東京都

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

出願番号 2016-017794、発明者: 服部信孝、齊木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子悠、森 聡生、奥住文美、発明の名称: パーキンソン病診断指標、出願人: 学校法人順天堂、出願日: 2016年2月2日

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし