

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2617 号

Systemic metabolic alteration dependent on the thyroid-liver axis in early PD

パーキンソン病初期における甲状腺-肝連関による全身性代謝変化

宮本 健吾 (みやもと けんご)

博士 (医学)

論文内容の要旨

パーキンソン病 (PD) の症状は、運動症状 (振戦等) と非運動症状 (便秘、起立性調節障害等) に大別される。運動症状は中脳黒質におけるドパミン神経脱落が原因である一方、非運動症状の多くは末梢自律神経障害に基づくと考えられており、運動症状発症前から生じると考えられている。本研究では、自律神経障害を起点とする全身の病的変化や臓器連関を解析することで、PD 発症・進展機構の解明を試みた。

まず、non-PD 群と PD 群に対し、交感神経終末を標識する ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ検査を実施した。PD では心臓における MIBG 集積低下だけでなく甲状腺における MIBG 集積低下 ($P=0.0002$) が認められ、心臓交感神経や甲状腺交感神経の脱落が示唆された。次に、早期 PD を便秘有無による層別化解析を実施した結果、便秘有り早期 PD においてのみ甲状腺における MIBG 集積低下 ($P=0.0009$) が認められ、心臓 MIBG 集積との相関 ($r=0.328$, $P<0.001$)、及び、線条体 DaT-SPECT の SBR (ドパミン神経脱落の指標) との相関 ($r=0.229$, $P=0.0024$) が認められた。すなわち、便秘有り早期 PD では腸から交感神経系を介し中枢へ病態進展することが示唆される。次に、PD における自律神経障害や甲状腺機能低下の病態寄与について精査するため、*de novo* PD における血漿メタボローム解析を実施した。その結果、脂肪酸 β 酸化の減弱や甲状腺ホルモン分泌低下が認められた。また、脂肪酸 β 酸化レベルと甲状腺ホルモン量が相関 ($r=0.763$, $P<0.0001$) することから、PD では甲状腺により全身の脂肪酸 β 酸化レベルが調整されることが示唆される。さらに、血漿メタボローム解析結果に血清エクソソーム miRNA 解析結果を統合したトランスオミクス解析を実施した結果、PPAR α 経路の異常が示唆された。最後に、ヒト肝細胞 (HepG2 細胞) を用いた検証により、甲状腺ホルモンは肝臓において、PPAR α を介した CPT1A 発現を制御することで、脂肪酸 β 酸化を調節することが明らかとなった。

以上より、本研究では早期 PD における交感神経系を介した病態進展や、甲状腺-肝連関を明らかにした。自律神経症状や甲状腺ホルモン量等は、病態に即したパーキンソン病超早期におけるバイオマーカーとして活用できる可能性がある。