

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、早期 PD における交感神経系を介した病態進展機構、及び甲状腺-肝連関を初めて明らかにした点に臨床的意義を持つ。本論文では、自律神経障害の中でも交感神経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ている。

まず、MIBG シンチグラフィ解析により、PD における心臓での MIBG 集積低下だけでなく甲状腺での MIBG 集積低下 ($P=0.0002$) を明らかにすることで、PD における心臓交感神経や甲状腺交感神経の脱落を確認した。また、便秘有り早期 PD においてのみ甲状腺での 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 ($r=0.229$, $P=0.0024$) を明らかにした。この結果は、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を示している。次に、*de novo* PD における血漿メタボローム解析により、脂肪酸 β 酸化活性の低下、甲状腺ホルモン分泌低下等を明らかにした。また、脂肪酸 β 酸化レベルと甲状腺ホルモン量が相関 ($r=0.763$, $P<0.0001$) することは、PD で甲状腺による全身の脂肪酸 β 酸化調節機構が存在することを示している。さらに、血漿メタボローム解析と血清エクソソーム miRNA 解析を統合したトランスオミクス解析により PPAR α 経路の変化を抽出し、ヒト細胞を用いた検証により、肝臓における甲状腺ホルモンの PPAR α を介した脂肪酸 β 酸化制御機構が存在することを確認した。

以上より、本論文で得られた早期 PD における交感神経系を介した病態進展や、甲状腺機能低下-肝脂肪酸 β 酸化機能低下の連関関係は、病態に即した早期 PD 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。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。