

＜シンポジウム (1)-1-4＞パーキンソン病の初期診断

バイオマーカーとしての α -シヌクレイン

小野賢二郎¹⁾ 山田 正仁¹⁾

要旨： α シヌクレイン蛋白 (α S) は、モノマーからオリゴマー、そしてプロトファイブリルや線維といった、多量体に凝集していくが、近年、早期中間体であるオリゴマーが毒性がより強いとされている。最近、パーキンソン病やレビー小体型認知症で脳脊髄液中 α S 濃度が有意に減少している一方で、パーキンソン病で α S オリゴマー濃度が上昇していることも報告されている。また、血液中でも α S オリゴマー濃度がパーキンソン病では有意に上昇しているとする報告もある。血液や脳脊髄液中 α S の詳細な解析はパーキンソン病をはじめとする α シヌクレノパチーの有効なバイオマーカー開発につながる可能性がある。

(臨床神経 2013;53:983-985)

Key words： α シヌクレイン蛋白、凝集、オリゴマー、脳脊髄液

はじめに

α シヌクレイノパチーは細胞内に α シヌクレイン蛋白 (α S) が沈着する疾患である。 α S は 140 個のアミノ酸からなる可溶性蛋白で、シナプス前終末と核に存在するという意味でこのように命名されたが、その生理機能は解明されていない (Fig. 1)。1997 年にイタリアの家族性パーキンソン病の家系で α S の遺伝子変異が発見され¹⁾、その後、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) にみられるレビー小体が抗 α S 抗体で陽性であることが確認された²⁾。次いでレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB)、多系統萎縮症 (Multiple system atrophy; MSA)、脳の鉄蓄積をともなう神経変性症 1 型 (旧名: Hallervorden-Spatz 病) などでも α S の異常沈着が確認され、 α シヌクレインが線維状に凝集・沈着して神経細胞が傷害される疾患は「 α シヌクレイノパチー」と総称されるようになった。PD や DLB、MSA といった α シヌクレノパチーの薬物療法は現在、根本的治療薬はなく、PD や DLB の病理学的特徴であるレビー小体や MSA の glial cytoplasmic inclusion の主要構成成分が α S であることから、 α シヌクレイノパチーの病態にはリン酸化された α S の凝集がかかわっており、 α S 凝集と神経変性をターゲットとした研究が全世界で精力的におこなわれている。

α シヌクレイン蛋白 (α S) 凝集

α S 線維よりもより早期の凝集体であるプロトファイブリルやオリゴマーの研究に注目が集まっている。われわれは、家族性パーキンソン病の α S 変異 (A30P, E46K, A53T) は、 α S 凝集の最終段階である線維形成だけでなく、もっとも重

要な早期段階である 2 次構造変換やオリゴマー形成にも影響をおよぼすことを報告した³⁾。

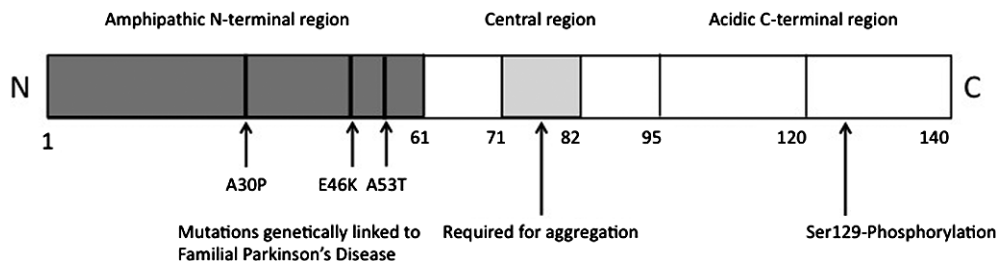
また、われわれは、 α S の凝集抑制という観点から α シヌクレノパチーの新規予防・治療薬を開発することを目的として、睡眠ホルモンであるメラトニンが、 α S 線維形成を抑制するばかりでなく、より早期段階であるプロトファイブリルやオリゴマー形成も抑制して神経毒性を軽減させることを明らかにした⁴⁾。

バイオマーカーとしての α S

α S は、従来、細胞内蛋白としてのみ存在すると考えられていたが、近年、PD や健常者の脳脊髄液や血液にも存在することが報告され⁵⁾、細胞外 α S の生理的機能や凝集動態と α シヌクレノパチーにおける病態との関係が注目されている。Tokuda らは、PD 患者では年齢をマッチさせた対照群と比較して脳脊髄液 α S 濃度が低下することを示した⁶⁾。その後、より大規模な検討でも、対照患者やアルツハイマー病患者群と比較した PD や DLB 患者群で脳脊髄液 α S が低値であることが示されたが⁷⁾、両群間でオーバーラップが大きく低下をみとめないとする結果も報告されている⁸⁾。可溶性 α S オリゴマーが PD 患者脳における神経細胞毒性にとって重要であるという仮説に基づく検討では、患者脳脊髄液中 α S オリゴマー濃度は、対照群と比較して PD 群で有意に増加しており、さらに髄液中の α S オリゴマーと総 α S の比をとることで PD 群と対照群を高い弁別能力で鑑別できることが報告された⁹⁾。

血漿中 α S オリゴマーについては、対照群と比較して PD 群で増加していたという報告があるが¹⁰⁾、血液中の α S オリゴマーは脳よりも赤血球に由来する割合が大きく、中枢神経

¹⁾ 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科) [〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1]
(受付日: 2013 年 5 月 29 日)

Fig. 1 Structure of α -synnuclein.

系における α S 代謝を正確に反映しない可能性がある。上述のバイオマーカー候補はいずれも患者対照間の比較においてかなりのオーバーラップがあり、こうした問題を克服するため、近年では複数のバイオマーカーを同時に測定し診断精度を高める試みがおこなわれている。

おわりに

PD 群で脳脊髄液中 α S 濃度が有意に減少している一方で、 α S オリゴマー濃度や α S オリゴマー / 総 α S 比が上昇しているという報告や血液中で α S オリゴマー濃度が上昇するという報告は、血液や脳脊髄液中 α S がパーキンソン病をはじめとする α シヌクレノパチーのバイオマーカーになる可能性を示唆している。今後の更なる研究が、その確立のためには必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
- 2) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. α -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
- 3) Ono K, Ikeda T, Takasaki J, et al. Familial Parkinson disease mutations influence α -synuclein assembly. *Neurobiol Dis* 2011; 43:715-724.
- 4) Ono K, Mochizuki H, Ikeda T, et al. Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity. *Neurobiol Aging* 2012;33:2172-2185.
- 5) El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. α -synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J* 2003;17: 1945-1947.
- 6) Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al. Decreased α -synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349: 162-166.
- 7) Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:713-726.
- 8) Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, et al. CSF α -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res* 2009;1251:1-6.
- 9) Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1766-1772.
- 10) El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 2006; 20:419-425.

Abstract **α -synuclein as biomarker**

Kenjiro Ono, M.D., Ph. D.¹⁾ and Masahito Yamada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Although α -synuclein protein (α S) aggregates from a monomer to assemblies such as oligomer, protofibril and mature fibril, the early intermediate aggregate, that is, oligomer has been considered to be most toxic species in recent reports. While it was reported that α S concentration in cerebrospinal fluid was decreased significantly in the patients with Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies, there were reports that α S oligomer concentration was elevated in cerebrospinal fluid of PD patients. Moreover, it was supposed that α S oligomer concentration was also elevated in blood of PD patients. Further studies of α S in cerebrospinal fluid and blood would lead to establishment of the significance of α S as a biomarker for α -synucleinopathies including PD.

(Clin Neurol 2013;53:983-985)

Key words: alpha-synuclein protein, aggregation, oligomer, cerebrospinal fluid
