

< Symposium 31-3 > 神経変性疾患における神経炎症

パーキンソン病と神経炎症

齊木 臣二¹⁾

要旨：パーキンソン病 (PD) をふくむ神経変性疾患の病態進行にグリア細胞の関与する神経炎症が寄与することが明らかになりつつある。PD 分子病態での神経炎症の役割については、疾患発症との因果関係は明らかでないものの、炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF α , IL-6 等) や、細胞外細 α -synuclein によるミクログリア活性化が病勢進行を促進するとされ¹⁾²⁾、また PD 患者血清 / 血漿では、IL-1 β , TNF α , IL-2, ApoA1 などが特異的に上昇すると報告されている³⁾。本稿では神経炎症の PD 分子病態への関与について、当方での知見を組み入れつつ、文献的知見を加え、まとめる。

(臨床神経 2014;54:1125-1127)

Key words : パーキンソン病, ミクログリア, 炎症性サイトカイン, バイオマーカー

はじめに

神経変性疾患分子病態において、従来は自律性神経細胞死 (神経細胞要因による) が主要因と考えられていたが、近年アルツハイマー型認知症 (以下 AD), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においてミクログリアを中心とする神経細胞外環境の影響が重要視されるようになり、神経変性分子病態の捉え方に大きなパラダイムシフトがおこっている⁴⁾。本稿では、PD における神経炎症の重要性を、臨床報告と実験報告に分けて詳述する。

臨床的エビデンス

1. 疫学的検討

急性感染症による PD 発症率の増加が報告されており、末梢での炎症が脳に波及するメカニズムが示唆されている。第 2 次世界大戦後にインフルエンザパンデミック後に PD 罹患人口が増加したこと、H5N1 インフルエンザウイルス感染が PD 発症率を増加させることが報告されているが、実験動物モデルでは証明されていない⁵⁾。

2. 放射線学のおよび病理学的検討

[11C-]PK11195 Positron Emission Tomography (PET) をもちいた研究によって、グリア細胞に多く発現している末梢型ベンゾジアゼピン受容体が発症 10 年前後の PD 患者 / レビー小体型認知症患者の橋・基底核・前頭葉 / 側頭葉皮質にとくに多くみとめられることが明らかとなり⁶⁾、慢性炎症との関与が示唆されている。同様に PET をもちいた報告では、PD 病変における活性型ミクログリアの増加が報告されている。長らくドパミン神経細胞の脱落は神経細胞内要因による自律的神経細胞死がもっとも重要であると考えられていたが、これ

に加えて病理学的にミクログリアおよびアストロサイトの病変への浸潤がみとめられること、PD 患者剖検脳での炎症系サイトカイン (IL-1 β , TNF- α , IL-6) の上昇が報告されており、PD 病態における炎症を基盤とする非自律性神経細胞死の重要性を示す臨床的エビデンスが蓄積されつつある状況といえる⁵⁾。先述した炎症性マーカーの動態は臨床重症度との逆相関が確認されていることから、病態の進展・増悪への関与は証明されつつあるが、黒質神経細胞死のトリガーそのものへの寄与についての確証はえられていない。

3. 脳脊髄液・血液成分の検討

PD 患者血液成分の中で炎症との関連を示唆するバイオマーカー (BM) が検証されている⁵⁾。孤発性 PD 患者ではコントロール群に比し、血清 TNF- α , TNF α -receptor 1 が増加しているとの報告、および血漿 IL-6 が PD 発症リスクに相関するとの報告がされている。さらに抗酸化作用を持ち、PD 剖検脳黒質において減少する尿酸は、末梢血液で高いほど PD 発症リスクが減少するとされる。また Gaucher 病原因遺伝子 GBA のヘテロ変異が PD 発症リスクを増加 (約 5 倍) させる背景から、Chahine らは 20 名の GBA 変異を持つ PD 患者と 87 名の GBA 変異を持たない PD 患者との血清炎症蛋白を検討したところ、GBA 変異を持つ PD における有意な血清 IL-8 上昇がみられると報告している⁷⁾。以上の知見を俯瞰すると、幾つかの炎症関連因子が PD 病態に関与し、さらに診断マーカーとして有用であることが示唆されるが、中脳黒質での炎症を直接的に反映しているエビデンスは無い。

4. 抗炎症薬のパーキンソン病治療効果

非ステロイド系抗炎症薬 (NSIADs) 投与により PD 患者の臨床症状の増悪予防効果が報告されているが⁸⁾⁹⁾、以降その他

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 [〒 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1]

(受付日 : 2014 年 5 月 24 日)

の抗炎症薬による PD 患者を標的とした臨床試験はおこなわれていない。

実験レベルでのエビデンス (Fig. 1)

主にミトコンドリア毒をもちいたパーキンソン病モデル動物をもちいて、神経炎症との関与が検討されている。1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 投与型 PD モデルマウスではミクログリア活性化と病態との関連が広く検討されており、Iba-1 陽性、CD68 陽性の活性化型ミクログリアの浸潤が黒質に局限してみとめられ、同現象は PD モデルラット、PD モデルサルでも確認されている⁵⁾。さらに MPTP モデルマウスへのミノサイクリン投与は、ミクログリア機能抑制/iNOS 抑制/IL-1 発現抑制だけでなく、ドパミン神経細胞死を改善することも確認されている¹⁰⁾。またラットへの lipopolysaccharide (LPS) 刺激により、ドパミン神経細胞死に先立ちミクログリア活性に関与する炎症マーカーが上昇することや²⁾、LPS の主要な受容体である TLR4 が神経細胞・アストロサイトに比し、ミクログリアでの発現量が格段に多いこと、あるいは LPS 刺激したミクログリアの培養液を採取し、神経細胞・アストロサイトの培養液としてもちいることにより細胞毒性を発揮することなどから、活性化ミクログリアの動態が PD 分子病態において重要な役割を果たすことが確立されつつある⁵⁾。

また PD 病態における T 細胞の関連については、MPTP モデルマウスにて CD4+・CD8+ T 細胞が黒質において増加していること、CD4+・CD25+ 調節性 T 細胞 (Treg) の抑制により、同モデルマウスの病態が著明に改善したとの報告があり、ミクログリア浸潤の T 細胞による制御が重要であること

が示唆されている⁵⁾。

全身的な炎症蛋白である IL-1β の全身投与により、6-Hydroxydopamine 投与型 PD モデルラットの黒質神経変性が増悪することが報告され、さらに黒質神経細胞変性が黒質に局所注入したアデノウイルスベクターをもちいた IL-1β によって増悪することが報告されており、局所および全身的炎症が PD 病態を増悪させることが確立されつつある。また MPTP 投与型モデルマウスにおいても、iNOS 遺伝子のノックアウトや COX-2 の不活性化による神経変性の改善が確認されており、PD 病態における全身性炎症の関与が示唆される⁵⁾。

まとめ

PD 病態進展と神経炎症との関連はヒト・実験レベルでのエビデンスから徐々に確立されつつあるものの、全身性炎症を示唆する血液マーカーの病的意義を明らかにするために、どのように脳内 (神経) 炎症を反映しているかを、様々な PD モデル動物で地道に検証していくことが不可欠であると考えられる。それにより PD における特異的な血液-脳との円環が十分に解明された時、末梢血液成分から PD 病態を反映する臨床的にも有用な炎症関連バイオマーカーが創出されると同時に、同バイオマーカーを標的とし、先制医療を可能とする根本的治療薬が開発される可能性がある。

※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) Zhang W, Wang T, Pei Z, et al. Aggregated alpha-synuclein

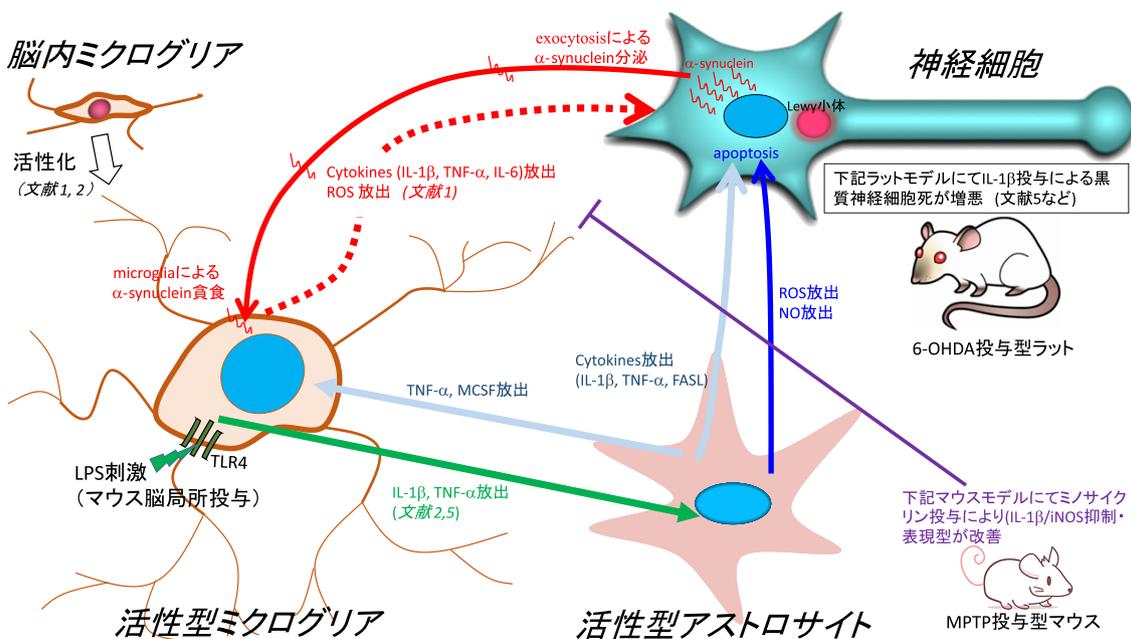


Fig. 1

- activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005;19:533-542.
- 2) Hunter RL, Dragicevic N, Seifert K. Inflammation induces mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration in the nigrostriatal system. *J Neurochem* 2007;100:1375-1386.
 - 3) Chahine LM, Stern MB, Chen-Plotkin A, et al. Blood-based biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl 1):S99-S103.
 - 4) Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010;140:918-934.
 - 5) Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis* 2011;2011:436813.
 - 6) Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006;21:404-412.
 - 7) Chahine LM, Qiang J, Ashbridge E, et al. Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without GBA mutations. *JAMA Neurol* 2013;70:852-858.
 - 8) Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:1059-1064.
 - 9) Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;58:963-967.
 - 10) Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci* 2002;22:1763-1771.

Abstract

The association of Parkinson's disease pathogenesis with inflammation

Shinji Saiki, M.D. Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Recent research on pathogenesis of neurodegenerative diseases has revealed that neuroinflammation derived from glial activation enhances the progression of devastating diseases including Parkinson's disease (PD). Although whether or not PD-onset is triggered by neuroinflammatory mechanisms remains unclear, various experimental evidences mainly using cellular and mice models have suggested that cytokines like IL-1 β , TNF α and IL-6, and secreted α -synuclein from the neurons activate the microglia, resulting in the disease exacerbation. Also, levels of serum/plasma cytokines such as IL-1 β , TNF α , IL-2 and ApoA1 have been reported to be significantly elevated in patients with PD compared to the controls. In this summary, I will report the present status of PD pathogenesis associated with neuroinflammation based on the latest reports associated with PD molecular mechanism focusing on the neuroinflammation.

(*Clin Neurol* 2014;54:1125-1127)

Key words: Parkinson's disease, microglia, inflammatory cytokines, biomarker
