



東北大学



2012年8月17日
東北大学大学院医学系研究科

抗うつ薬がパーキンソン病・多系統萎縮症の病変拡大を抑制する

—神経難病の進行抑制に対する新たな治療法の可能性—

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野の長谷川隆文助教、今野昌俊医師および武田篤准教授らの研究グループは、抗うつ薬の一種であるセルトラリン^{*1}にパーキンソン病とその類縁疾患の病変拡大を抑制する効果がある可能性を世界で初めて明らかにしました。この発見は、上記疾患の病態解明および今後の治療戦略に大きな影響を与えることが予想されます。この研究成果は、米国科学雑誌「Molecular Neurodegeneration」電子版に掲載されました。

本研究は、厚生労働省科学研究費助成事業およびカテコールアミンと神経疾患に関する研究助成の支援を受けて行われました。

【研究内容】

パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患^{*2}で、ふるえ、動作緩慢、筋のこわばりといった運動症状に加え、便秘や起立性低血圧といった自律神経症状や嗅覚低下、認知症などの非運動症状を併発することが知られています。同様の病態をもつ疾患としてレビー小体型認知症、多系統萎縮症等が挙げられます。これらの疾患は超高齢化社会を迎えた先進諸国において大きな社会問題となっている一方で治療の基本は対症療法に留まっており、進行予防や根治療法は未だ確立していないのが現状です。

神経変性疾患の患者脳組織を顕微鏡下に観察すると、病変部位に一致して異常に凝集したタンパク（＝アミロイド線維）の蓄積が確認されるという共通の特徴がみられます。パーキンソン病や多系統萎縮症では、脳内の神経・グリア細胞内に毒性をもつ α シヌクイレン（ α SYN）とよばれる異常なタンパク質凝集物が蓄積し、レビー小体あるいはグリア細胞内封入体といった細胞内凝集体が形成され、年月とともに神経変性が進行して行きます（図1）。近年この α SYNは細胞外に放出された後、隣接する細胞へ再び取り込まれ周囲に病変を伝播させることが判ってきました。長谷川助教らのグループは細胞内へ物質を取り込む際に重要な役割をもつダイナミンというタンパクに着目し、遺伝子操作によりダイナミン機能を抑えることで神経細胞への α SYN取り込みが抑えられることを確認しました。さらに、強力なダイナミン阻害作用を有するセルトラリンが、神経・グリア細胞への α SYN取り込みを低減させ、細胞間における α SYN伝播を抑制することを培養細胞モデルにて証明しました（図2）。

パーキンソン病や多系統萎縮症の脳細胞の喪失は数年以上にわたりゆっくりと進んで行きますので、早期に病気を発見しセルトラリンの服用を開始することにより、周辺への病変拡大が抑えられ症状進行を遅らせることが期待されます（図3）。なお、今回の発見は培養細胞を用いた基礎的研究によるものであり、臨床応用に当たっては今後動物実験やランダム化臨床試験等により有効性と安全性を検証する必要があります。

図1 パーキンソン病患者（左、赤矢頭）および多系統萎縮症患者（右、青矢頭）脳内の神経・グリア細胞に蓄積した α SYN陽性の細胞内凝集体

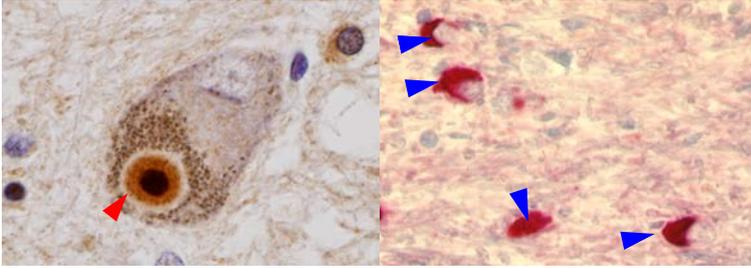


図2 神経・グリア細胞への α SYN取り込みはダイナミン機能阻害により抑制される

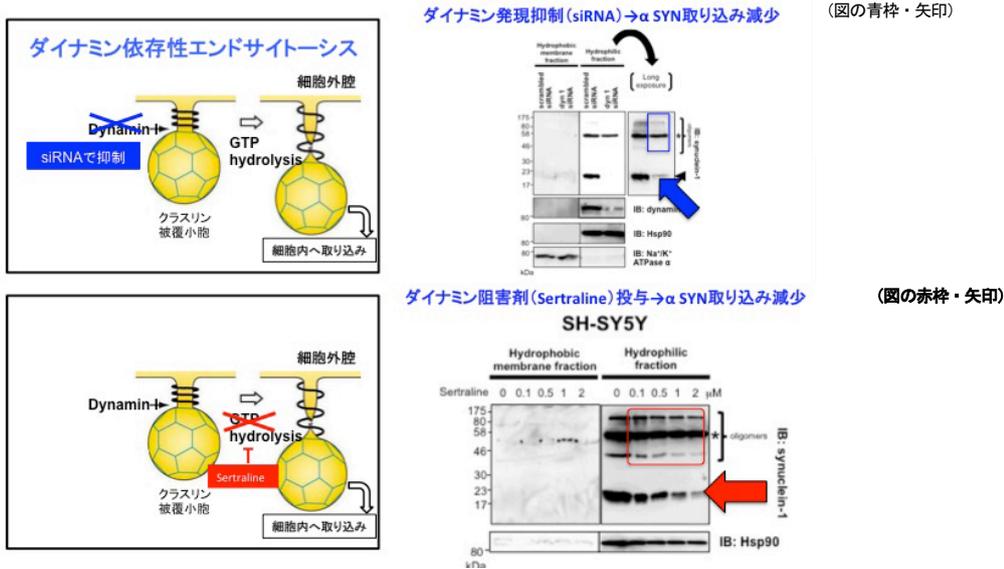
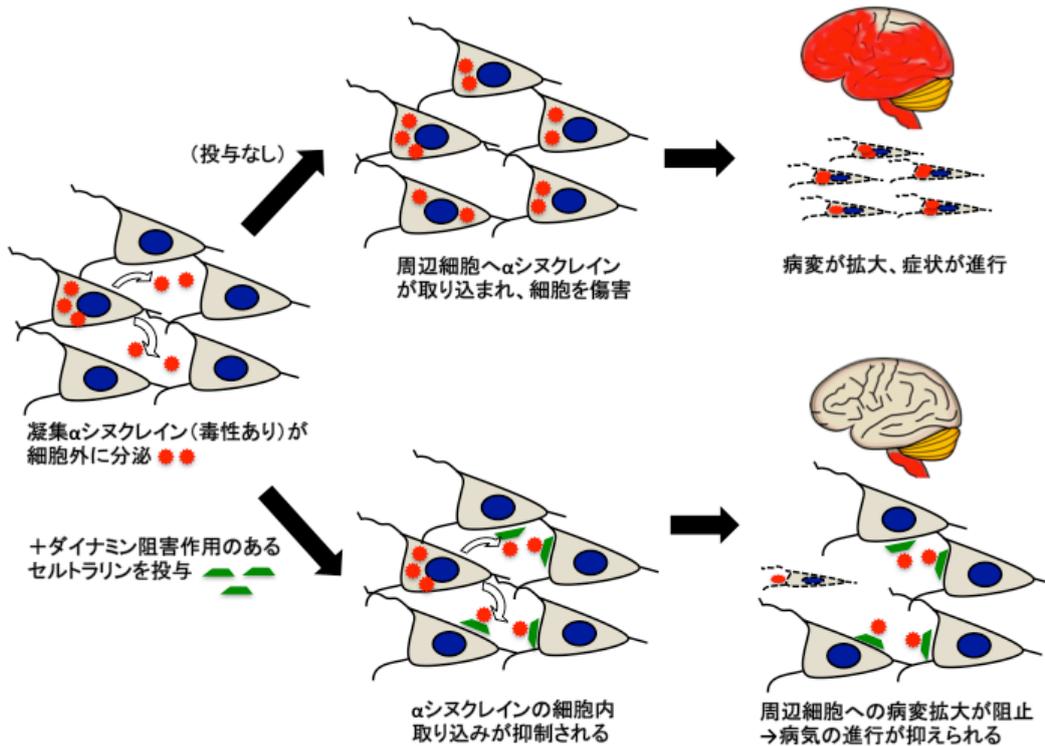


図3 α SYN細胞間伝播現象とセルトラリンによるその抑制効果



【用語解説】

*1 セルトラリン：日本を含む世界 110 ヶ国で販売されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）に属する第三代抗うつ剤の一つ。強力なダイナミン阻害活性も有する。

*2 神経変性疾患：中枢神経系の特定の神経が徐々に死んで脱落していく進行性の病気。原因は未だ不明な点が多く、高齢者に発病しやすい傾向がある。

【論文題目】

Suppression of dynamin GTPase decreases α -synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy.

「ダイナミン GTPase 抑制により神経・オリゴデンドログリア細胞における α シヌクレイン取り込みが減少する：シヌクレイノパチーの治療ターゲットの可能性」

掲載誌名：*Molecular Neurodegeneration* 電子版 2012, 7:38

（お問い合わせ先）

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

助教 長谷川 隆文（はせがわ たかふみ）

電話番号：022-717-7189

Eメール：thasegawa@med.tohoku.ac.jp

（報道担当）

長神 風二（ながみ ふうじ）

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-8187

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp