

SSKA全国パーキンソン病友の会

特集号・第2号

# 愛知県支部だより

2001年2月3日に名古屋市市民講座が「遺伝子研究がひらく難病治療」と題して名古屋市科学館サイエンスホールで開かれました。講演内容が大変優れていたため、会員の皆様に講演記録としてお届けします。尚、講演に当たって両講師ともスライド写真を多用されたため、文章の一部分に分かりにくい点がありますことをお断りしておきます。

## 市民講座

### 遺伝子研究がひらく難病治療

## ～ここまでわかったパーキンソン病～

#### 講師紹介

永津俊治医師 藤田保健衛生大学総合医科学研究所 所長

1955年名古屋大学医学部卒業 同大助手 愛知学院大学歯学部助教授 同教授 米南カリフォルニア大学医学部客員教授 米ロシュ分子生物学研究所客員研究員 東京工業大学教授 名古屋大学教授 藤田保健衛生大学教授を経て1996年から現職 専門は神経生化学 分子神経生物学

水野美邦医師 順天堂大学医学部脳神経内科 教授

1965年東京大学医学部卒 米ノースウェスタン大医学部神経学研修医 自治医大神経内科助教授 同教授を経て1989年から現職 専門はパーキンソン病の発症機序 家族性パーキンソン病と薬物治療 日本神経学理事

#### も く じ

パーキンソン病をおこす脳の仕組み	永津俊治	2 P
パーキンソン病の遺伝子および治療の進歩	水野美邦	10 P
質疑応答		19 P
眼の不自由な方へ まとめ		22 P
言葉・小辞典		23 P

## 「パーキンソン病をおこす脳のしくみ」

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 所長 永津俊治

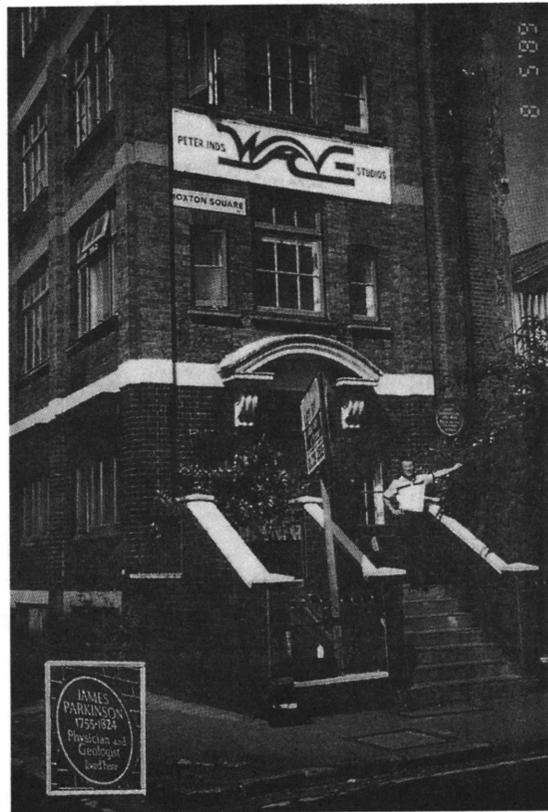
年寄りに一番多い脳のある特定のグループの神経細胞が早く死んでその数が減るために起こる病気はパーキンソン病とアルツハイマー病です。アルツハイマー病は失礼な言葉ですが、俗にボケといわれる記憶傷害を主にする病気です。これに対してパーキンソン病は身体が動きにくくなる運動障害の病気です。パーキンソン病はイギリスの医者ジェームズ・パーキンソンにより 1817 年に発見されました。

脳の中に中脳と呼ばれる部分がありますが、ここにある黒色の部分を黒質と呼んでいます。この部分に神経細胞の塊があり、ここから突起がでています。この突起のあることが、神経細胞の特徴です。神経細胞のことをまた別名ニューロン(木の枝のように細長いものをはやしている、突起のある細胞)とも言います。

この神経細胞の突起が、線条体という部分に達しています。この場所で神経細胞の突起の終末から放出されて次ぎの神経細胞に情報を伝える神経伝達物質がドーパミンです。ドーパミンが減少すると線条体で神経伝達がうまく行われなくなる結果、運動障害の症状、つまり身体が固くなって動きにくくなるパーキンソン病となるわけです。

脳のドーパミン神経は他の場所にも沢山みつかっています。スウェーデン学派トルツメルは脳のドーパミン神経に番地をつけており、A9がこの黒質のドーパミン神経に当たります。

その他にA10ドーパミン神経でもド



J. パーキンソン邸・ロンドン

ーパミンを使います。A10ドーパミン神経はパーキンソン病の場合、最初は障害を受けないのですが、症状が進むにつれて障害を受けて何かしてみよう、新しいことをしてみようという意欲に減退が起こります。この他にドーパミン神経の変化は、精神分裂病と呼ばれる病気や麻薬中毒にも大いに関係していることが分かっています。(精神分裂病という呼び名は適当で無いという意見があり、変えようという動きが最近あります)

パーキンソン病の症状はA9ドーパミン神経の減少による運動障害が主で手足の震えが伴うのですが、A10ドーパミン神経や、A6ノルアドレナリン神経の症状も出ることがあります。A6ノルアドレナリン神経は青斑核と言う部分にあり、ノルアドレナリンと言うもう一つの神経伝達物質の減少も病気が進めば起こります。従って意欲が減退したり憂鬱状態になったりするのですが、然し病気の初期段階は運動障害だけです。

症状の一つに顔の表情が少なくなることがあります。18世紀の終わりに書かれた仮面状の顔貌と言われる患者さんの表情の絵があります。姿勢は前かがみとなり歩きにくく、手が震える症状が出ます。このような患者さんのお亡くなりになった脳を切って観察しますと中脳のA9ドーパミン神経の位置に分布する神経メラニン(皮膚の色素のメラニンとにしています)をもったドーパミン神経細胞が減少していることが分かります。この神経細胞は年をとるとだれでも減りますがパーキンソン病の場合はその減り方が早いで、これをもとに病気の診断を下します。患者さんで全く害がなくポジトロン・エミシヨントモグラフィー(PET)という放射線同位元素F18で標識したフルオロドーパミンを使って診断できます。フルオロドーパミンは脳に入ってフルオロドーパミンになりますからこれを画像診断する訳です。PETは装置が高価で費用が高くて普通の検査にはまだ使いません。

この模式図は2000年のサイエンスと言う英文雑誌に出ていたのですが、黒質(A9)ドーパミン神経細胞の神経終末の分布している線条体の図です。チロシンと呼ばれるアミノ酸からチロシン水酸化酵素の働きでL・ドーパが出来てそれがドーパミンになります。

ドーパミンはシナプス小胞に蓄えられて、そこから次の神経細胞へ放出されます。ドーパミンはこの神経細胞(神経終末)と神経細胞の間のシナプスと呼ばれる非常に短いシナプス間隙を通して次の細胞の細胞膜にあるドーパミンを受けるドーパミン受容体と呼ばれるタンパク質と結合します。ドーパミン受容体蛋白質は現在ではD1~5まで知られております。この受容体にドーパミンがくっつきますと信号が伝わる訳です。

チロシン水酸化酵素はタンパク質ですが、これが触媒として働いてチロシンからL-

ドーパへの化学反応が早く進みます。パーキンソン病の線条体でチロシン水酸化酵素が減少することは私共も含めて世界のいろいろのグループが報告しております。その次の段階のL-ドーパ脱炭酸酵素も減るのですが、このL-ドーパ脱炭酸酵素は他の細胞にもあってL-ドーパからドーパミンが出来てパーキンソンで減少しているドーパミンを補充することに成ります。動物で脳のドーパミンを減少させるとパーキンソン病のように無動がおこり、ドーパを注射するとドーパミンが補充されて無動がよくなることを最初に証明したのがカールソン教授という方で2000年のノーベル賞を受賞しております。

ドーパミンそれ自身が伝達物質であると言うこと、L-ドーパがドーパミンになることを発見して、これにより薬として開発されたL-ドーパが現在最も良く効くパーキンソン病の薬として使われている訳です。その他にドーパミン受容体と結合するドーパミンと似た作用を持つ薬が次々に合成されており治療効果が上がっております。

これはパーキンソン病の線条体で不足している神経伝達物質のドーパミンを補充するという薬による治療で神経伝達物質補充療法と言います。最近の進歩として神経細胞神経細胞の間のシナプスでのドーパミンがいつまでも濃度が高くては障害が起こるので、下の神経終末へ再取り込みをするタンパク質が見つかりドーパミンの伝達作用を止めるために、もとの神経に再取り込みすることが発見されました。

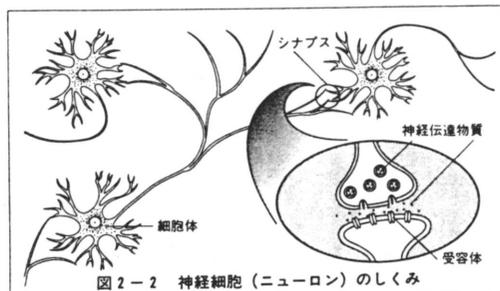
このドーパミンの再取り込みをする蛋白質をドーパミン・トランスポーター（ドーパミン輸送蛋白質）と言います。ドーパミンを輸送するポンプのようなものと考えて戴ければ良いかと思えます。それでドーパミンを取り込む訳ですけれども、ドーパミンをためておくシナプス小胞にもトランスポーターがあり、シナプス小胞にもドーパミンを取り込んで貯蔵します。これはドーパミンの再利用リサイクリングで、ドーパミンはシナプス小胞から神経の興奮で再びシナプスへ放出されて神経伝達作用を努める訳です。

ここで脳の基礎的なことについて簡単に触れておきます。

脳には細胞が沢山ありますが、大きく分けて神経細胞とグリア細胞があります。神経細胞はニューロンと呼ばれて突起があります。

これは脳全体の細胞の約10%です。その間を埋めている細胞をグ

リア細胞と言って何種類もありますが、このグリア細胞は細胞分裂で増えることが出来ます。ところが、ニューロン（神経細胞）は終末分化細胞と言って脳の発生の非



常に早い時期に沢山出来て再び分裂しないと言う特徴を持っております。その数は大雑把に100億から1000億と推定されております。脳は、生まれてから幼若期に細胞分裂で神経細胞の数が非常に増えて、その後は神経細胞は加齢と共に死んで数が減っていきませんが人間の寿命を120歳と仮定してもその間十分持つだけの神経細胞の量が確保されている訳です。それにも拘わらずパーキンソン病の場合は、50歳とか60歳とかの早い時期に黒質から線条体へ分布するドーパミンの神経の細胞の数が減って行くという病気です。

一つの神経細胞はシナプスと言う部分でほかの神経細胞と情報伝達をおこなっております。シナプス間隙という所で神経伝達物質が放出されて、そして受容体と結合して情報が伝わる訳です。

一つのニューロンには大雑把に数えて約1万のシナプスがあると考えられております。一万は10の4乗ですから、神経細胞の数が10の11乗あるとすると脳には10の15乗のシナプスがあることに成ります。もし神経細胞が障害を受けた場合には、新しいシナプスを作ることが出来ます。リハビリテーションで運動をすることにより、あるシナプスが消えても新しいシナプスを作ることが出来ます。ですから、リハビリテーションは薬等の他の治療法と同じく非常に重要な治療法と言えます。

ドーパミンが脳の中に存在するという事は、スウェーデンのアービット・カールソン教授（1923生）により1958年に始めて確認されました。ドーパミンは物質としては以前から判明していましたが、それはノルアドレナリンという神経伝達物質の原料であると考えられていました。カールソン教授の研究によってパーキンソン病は線条体での神経伝達物質ドーパミンの欠乏で運動障害が起きること、L-ドーパでドーパミンを補充すると、運動障害が良くなることが分かり、現在のパーキンソン病の治療法は此処に端を発して、その後の研究でL-ドーパが開発され、大いなる貢献をしているのです。

あらゆる病気に共通する原則の問題ですが、病気が起きるのは、遺伝的な素因があり加えて外的要因があります。パーキンソン病には、外的要因として神経毒と呼ばれる有害物質があるのではないとも言われております。また生活習慣も加わります。栄養はどうか、運動、タバコ、お酒、休養睡眠等が病気の発病には関連してきます。パーキンソン病の場合は、さらに脳の老化が加わり発病します。パーキンソン病の原因は黒質線条体Aのドーパミン神経細胞が早く死んで数が少なくなりドーパミンの供給量が正常の20%以下にへるとパーキンソン病になります。

遺伝子の異常で起こる遺伝性パーキンソン病が5%位あります。水野教授は劣性遺伝若年発症パーキンソン病の原因遺伝子として「パーキン」と命名された新しい遺伝子を発見されましたが、これについては次の講演で話されます。遺伝のはっきりしないパーキンソン病でA9ドーパミン神経が何故早く死ぬのかの原因の手掛かりを考える事が期待されます。

この黒質線条体系ドーパミン神経は、正常な脳老化でも加齢と共に減少します。細胞の数の一番多い時を100%とすると、20%以下になった時に発病すると考えられています。これは大ざっぱな値で、PET（ポジトロンエミッショントモグラフィ）の値ではもう少し以前に発病するのではないかと推定があります。さきほど人間の寿命を120歳と言いましたが正常な老化の早さで減少する分には、パーキンソン病にならないだけの十分な余裕があります。ところが、パーキンソン病になる方は、何らかの不明の原因が加わって早く神経細胞が減少する訳です。それは遺伝性の素因が主なのか、環境因子が主なのか、等の問題点があります。

環境因子が原因とする仮定の場合、ある種のドーパミン神経に対する神経毒が働いて急激に黒質線条体ドーパミン神経が障害を受けて、ドーパミンが減って発病するのではないかと推定されています。

このようなドーパミン神経細胞の神経毒の仮説が出てきたのは1980年代のことです。サンフランシスコで多数の若い人達がお年寄りに見られるパーキンソン病と同じ症状を示したことが発端です。アメリカの研究者は直ちに原因究明に乗り出し、非常に簡単な化合物であるMPTP（マーメチルテトラヒドロピリンジン）が人工ヘロインの中に含まれており、これを静脈注射した若者がみんなパーキンソン病には成ってしまったことを発見しました。そうするとだれでも考えることですが、MPTPのような簡単な物質が環境を汚して何かの食物の中に類似の物が含まれていて、パーキンソン病になるのではないかと推定されています。この分野では、我々も含めて現在に至るまで世界で、いろいろの研究がすすめられております。

「脳の中にある種のパーキンソン病をおこす化学物質が存在する、その物質は恐らくパーキンソン病の脳に増加しており、その脳から出てくる脳脊髄液にも増加するであろう」と考える訳です。「その神経毒を動物に注射すればパーキンソン病を起こすであろう。但し、あまり毒性が強なくて毎日長い期間注射しないとパーキンソン病にならないであろう。さらに、神経細胞の中にあるATPと呼ばれるエネルギー源の生産工場に

あたるミトコンドリア呼吸鎖とよばれる細胞内の小器官にある呼吸鎖、呼吸鎖というのは電子伝達して酸素に渡す酵素タンパク質の集まりなのですが、その呼吸鎖の中の複合体Iが減少する」と推定します。パーキンソン病の脳の黒質線条体ドーパミン神経細胞のミトコンドリア呼吸鎖の複合体Iの減少は水野先生が発見されたことでもあります。

もう一つのパーキンソン病を起こすMPTPの類似の神経毒の特質は、このA9ドーパミン神経は神経メラニンを持っておりそれと結合するのではないかと推定されています。

このような仮定の下パーキンソン病の方の脳からMPTP類似物質が発見されました。

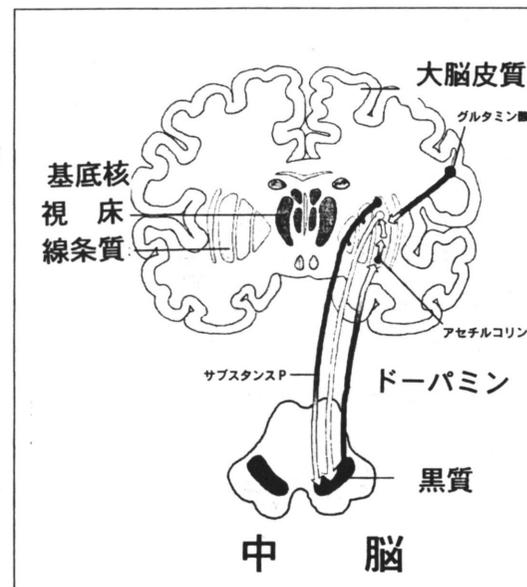
私共もいくつかのMPTP類似のパーキンソン病を起こす神経毒を発見しております。

唯、そういうものが原因かどうか調べるには猿で何年かに渡る研究が必要であり、非常に難しいのです。

もう一つ問題になるのが、経栄養因という一群の物質でこれはタンパク質で脳の神経細胞を保護している物質です。私共は最近、亡くなられた患者さんの脳には神経栄養因子が非常に減っていることを発見しました。ですから、これらの物質の減少もドーパミンの神経細胞を維持する力が減ることによって大切なことが判明しました。

黒質から線条体へ投射しているA9ドーパミン神経が減ってきて、20%以下になると、パーキンソン病を発病するという事は先程言いましたが、このドーパミン神経は抑制性で、線条体から淡蒼球と言っているところに行っている神経があり、そこに行く抑制が減る訳です。そうするとその次に淡蒼球から視床と言っているところに行っている神経の抑制が非常に強くなり、次に視床から大脳にしている興奮性のグルタミン酸神経が弱くなります。視床から大脳に行っている興奮が弱くなる、その結果線条体のドーパミンが減少するとパーキンソン病になる図式が成立します。

この線条体で減っているドーパミンを薬で補充するのがL-ドーパやドーパミン受容体に働く薬です。薬では長年使用すると副作用を起こして来る問題があります。そこで薬でないドーパミンの補充に二つ考え方があります。一つはドーパミン神経細胞を細胞を入れてやればどうか、という脳移植です。



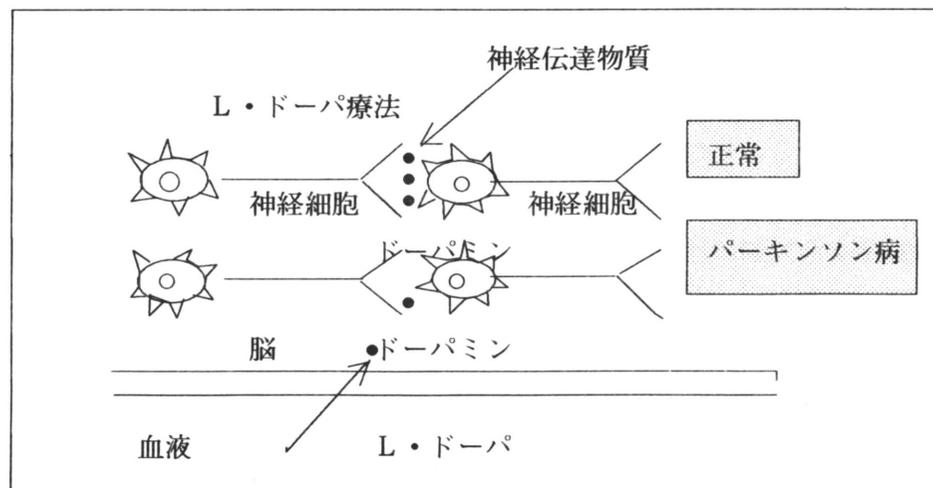
この考え方でスウェーデン学派は流産した胎児のドーパミン神経細胞を含む中脳の移植をしました。これは非常に効果のあることが分かりました。スウェーデンで最近報告されたのは人の胎児の5~10週の脳を線条体の一部である両側の被殻に移植した例です。

これは大変効果があったようです。この人が亡くなったので解剖をしたら実際に神経回路網が出来ていたということです。それではそんないい治療法があればということになるのですが、この問題がアメリカでは問題になりました。胎児の売買がおきたからです。そこで、大統領は倫理の問題として、これを禁止しました。これで胎児脳から移植は難しいということになりました。

次ぎに考えられるのは、神経細胞から、あるいは受精卵の胎児幹細胞からドーパミン細胞へ分化させて、培養で増やしてから脳内へ移植すればよいではないか、ということで研究が進められています。我々が自治医大の小沢敬也教授のグループと共同で研究を進めている遺伝子治療法があります。

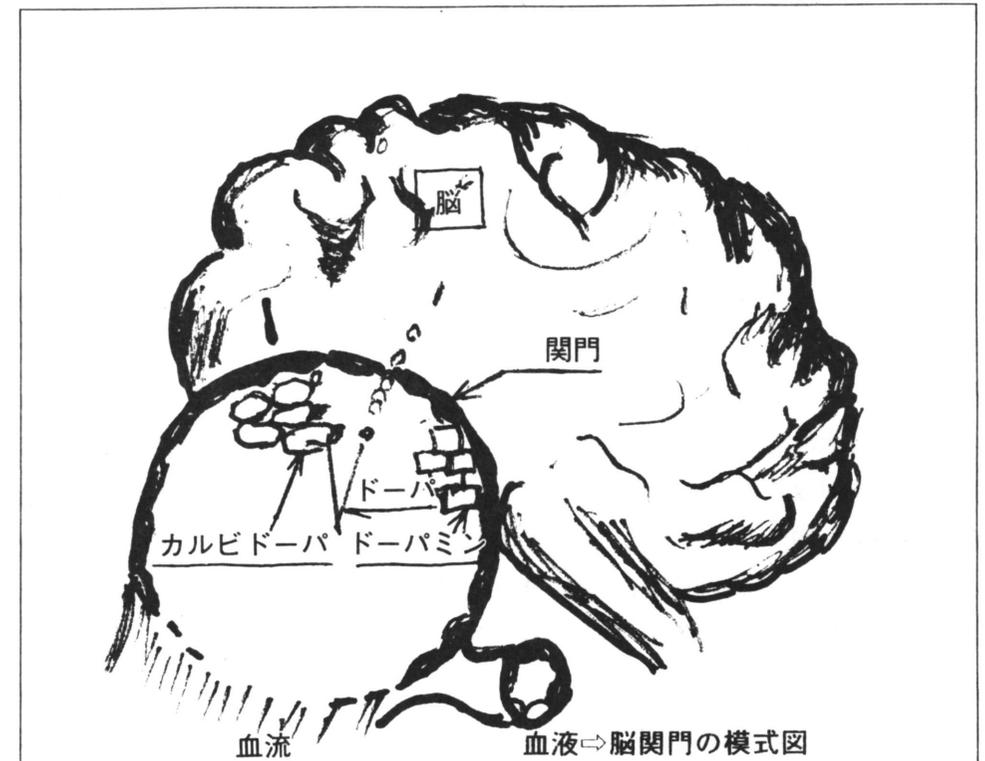
ドーパミンを合成するチロシン水酸化酵素などの遺伝子を線条体へ入れてやるという方法、又はドーパミンを保護する神経栄養因子を出す遺伝子を入れてやる方法があります。これは遺伝子治療と呼びます。非常に有力な方法として注目されています。

現在動物実験レベルでは非常によい成果を取っています。この遺伝子治療方法には倫理の問題として先ず副作用がないということが確認されなければなりません。これには猿による長期間の観察期間が必要となります。ですから動物実験で成果しているからといって人間にすぐ用いるということにはならないわけです。



神経細胞の中に遺伝子を注入するには、遺伝子を運ぶベクターと呼ばれるものがあります。幸い小沢敬也教授と私共が共同研究しているアデノベクターは、副作用が猿のレベルでは全く見られません。

それから免疫反応が非常に少ないということが分かっています。時間が問題ですが、非常に有望です。先程も言ったとおり、人間に適用するにはより慎重さが必要な訳です。



血中に入った合成ドーパミンは体全体に拡散するが、脳の中には入れない。然しL・ドーパは自由に通過して大脳基底核に進入すると必要なドーパミンに変換される。

私共が自己の戒めとしていることは、科学技術の暴走に陥らないように十分に注意を払って、慎重のうえにも慎重を重ねて研究していきます。然し、これは病気に対する戦いですから、その克服を目指して研究を進めたいと思います。

ご静聴ありがとうございました。

# 「パーキンソン病の遺伝子

## および治療の進歩」

順天堂大学医学部 脳神経内科 教授 水野美邦

### 1. パーキンソン病の診断

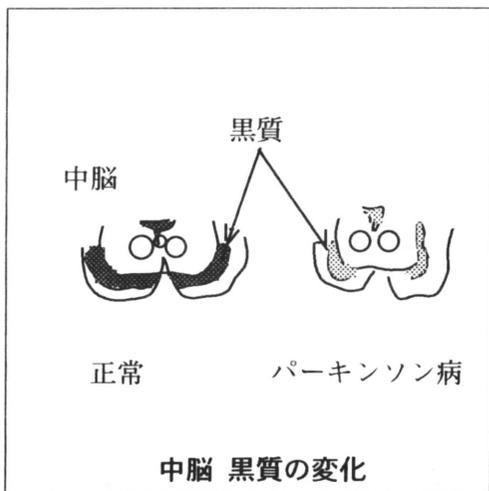
パーキンソン病というものは、どういう病気か、と一言をお話します。皆さんある程度予備知識をお持ちのことと思います。

簡単に一言でいうと脳の中のドーパミンが減るために手足の震えや歩行障害を来す病気です。日本で1000人に1人位、白色人種系では500人に1人位の割合で発症します。かなり、ポピュラーな病気です。

この病気の特徴は前かがみの姿勢です。加えてバランスが悪く、進行した患者さんは良く転びます。何故このような症状が出るか、それほど難しいことでは御座いません。

私たちの脳を内側から見ると、このような姿をしております。ここが黒質と呼ばれるところです。すべての神経細胞は、長い突起を持っており、黒質の神経細胞の場合は線条体というところに突起を送り、情報の伝達をしております。

私たちが日常、手足を動かしたり、しゃべったり、歩いたり、考えたりする時など、あらゆる場面でドーパミンという物質が必要で、今も私は緊張と話すことでドーパミン



がザーザー出てるわけなんですね。

パーキンソン病の患者さんは、このドーパミンの出方が少なくなってきて、その為手足が麻痺をしていないのに思うように動かせないと言う症状が出ます。

そこで、L・ドーパを服用します。これは身体の中で変化してドーパミンになります。この結果、手足がスムーズに動きます。機械にたとえるとドーパミンは一種の油のようなものでありまして、機械の本体がしっかりしているのに油が切れてうまく動かない、そこで油を補給してやるとまた動く、このようなものです。

この病気は慢性のゆっくり進む病気でありまして、逆に言えばそんなに急速に悪くなることの無い病気です。

では、どういう症状でこの病気がスタートするかという点について、少し的を絞って話してみましょ。約半分の方が手が震える、或いは足が震えるという症状で発症しています。もう少し詳しく言えば、両方の手とか足とかが震えるのではなくて、大抵は片一方の手から始まって何年か経って反対側に及ぶと言うものです。

震えのある患者さんは、5人に4人位です。5人に1人は震えがありません。そういう患者さんは足を引きずる症状で発症したり、或いは手の細かい動作が出来ない、特に字が書けなくなってミミズが這ったような字体になるということで発症します。手の細かい動作の障害で発症される方が20%位おられます。

こういう症状の患者さんを私たちが診断する訳ですが、手足の震えとか歩行障害を起こす病気というのは他に沢山あります。パーキンソン病には次のような症状があります。

- ① 震え
- ② 歩行障害
- ③ 動作緩慢 動作が鈍くなる、例えば衣類の脱着に時間がかかるとか、朝歯を磨くのに手間取る、食事も時間がかかるとかと言ったことです。
- ④ 筋肉が固くなる これは私たちが診察して分かることでありまして、患者さん自身が自覚なさることはありません。

この四つの症状の内二つか三つ患者さんが持っておられる時には、パーキンソニズムがあると考えます。パーキンソニズムを起こす病気は、大体パーキンソン病です。

然し、他にも10~20位あります。例えば、脳卒中やある種の薬物による副作用として出る場合があります。それらの点をチェックしないといけません。次に私たちがやることは、脳の検査です。MRIと言う装置があり脳を輪切りにした映像を見ることが出来ます。パーキンソン病の方は殆ど異常がありません。それは黒質と言う物は非常に小さい

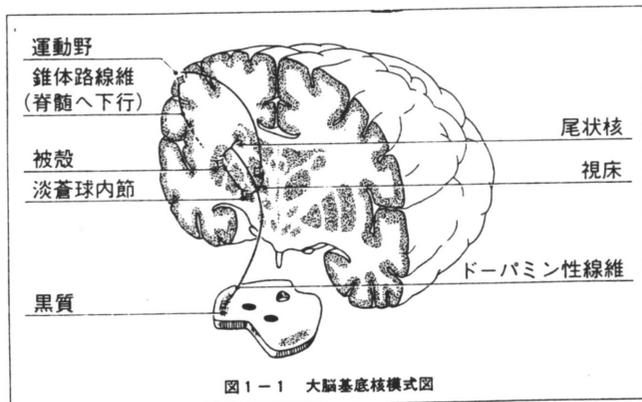
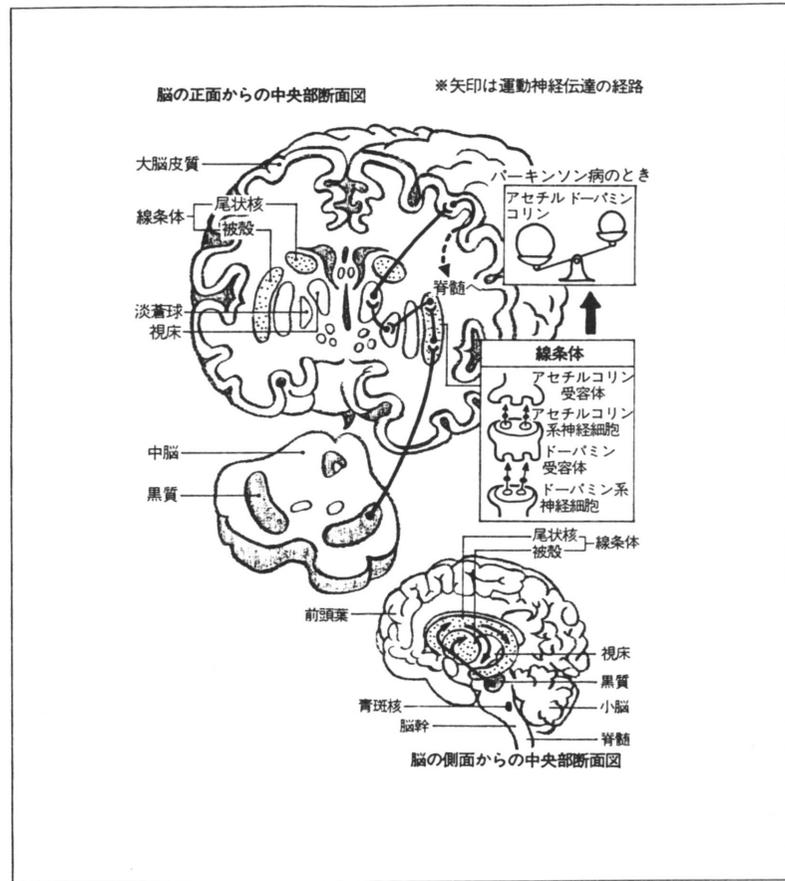


図1-1 大脳基底核模式図

ので、現代科学をもってしてもそこに病気があるかどうか判別出来ません。これが脳卒中の患者さんであると判別出来ます。他の病気が無いことを確認したうえで薬を使います。その効果があったときに始めてパーキンソン病と診断します。

私たち臨床医は何とかしてこの黒質の神経細胞だけが、パーキンソン病の患者さんに限り減ってしまうのか、その原因を究明したいといつも考えています。これに対しては先程永津先生より神経細胞が死んでいく過程を詳しく聞かれた通りです。

この点に関するもう一つの研究方法は、家族性に起きるパーキンソン病に就いてです。なぜ家族性の研究が発病原因の解明に役立つかという、先ず最初にパーキンソン病患者の95%は遺伝しません。従って大部分の方は病気があってもそれが子孫に伝わるということを心配する必要はありません。

然し残りの約5%位の方についてはこの点を考えておく必要があります。例えば、従兄弟とか又従兄弟とか沢山の人にパーキンソン病が発症しており、お父さん、お祖父さんがパーキンソン病の場合、更にその上の代の方もパーキンソン病である場合、詰まり、病気が親から子に伝わる遺伝形式を優性遺伝と称しております。

これに対して劣性遺伝というのは、両親には何も無くて兄弟に出ている、然し兄弟から下には伝わらない場合を言います。優性遺伝が頭が良くて、劣性遺伝が頭が悪いということではありません。

このような家族性のパーキンソン病というには必ず原因があります。その原因というのは遺伝子レベルの話です。遺伝子というのは我々の遺伝情報を担っているのです。

遺伝子情報と言うのは染色体にあります。これは我々のだれもが持っているのですが、細胞の中に全部で46本或いは23対あります。

それで、男と女に分かれるのはこの染色体の一番最後のものですがX染色体、Y染色体があり少し小型のものです。X染色体が2個あれば女性になるし、X、Yそれぞれ1個ずつならば男性になります。染色体とは性まで決める重要なものなのですが、この染色体は遺伝子そのものです。

パーキンソン病が優性遺伝するケースの染色体には、どこかに異常があります。先ずどこに異常があるかを見つけてその次に遺伝子が作っている蛋白はどういう蛋白であるか、その蛋白が無い、或いは異常を来しているかを見つけて、細胞の中にどうい異常が起きるかを研究します。このようにすると遺伝上の問題が分かります。

遺伝子にはいろんな分類マークを付けます。たとえとしては血液型ですけれども我々はA、B、O、ABの何れかに属します。そういった遺伝子マーカーをいくつか取って

ってきて、その遺伝子マーカーのどこが悪いかを確認します。これがはっきりしている場合もありますが、どのマーカーの近くに病気を起こす遺伝子があるかと言うことを調べます。血液型から言えば血液型Aの人はお人よしが多いたか、B型の人は我が道を行くタイプの人が多いとか、O型の人は大らかな人が多いとか、AB型の人は秀才型の人が多いとか、いますけれど、これが本当かどうかは科学的なデータはありません。

AB型のマーカーは使えませんが、代わりに蛋白の一つをAB型の人と同じように使うことが出来ます。蛋白にも形式があり、血液型にAとかBとに違いのあるように蛋白にも型の違いがあります。この関係を調べていけば、推定出来ます。

遺伝子から蛋白質が作られますが、今までだれも報告していなかった新しい遺伝子が分かりましたので、パーキンソンのパーキンを取ってパーキン遺伝子と命名しました。

今は遺伝子が取れますと、どのような性質の蛋白質がとれてくるかが推定出来ます。それは蛋白の構造から推定する訳ですが、この構造から推定しますと、ユビキチンと言う以前から構造の知られている蛋白にパーキンの構造が似ていると言うことが分かりました。このユビキチンという蛋白がなにをしているかという、これは掃除機の役目を果たしています。家の中で沢山のゴミが出るのと同じで、体内も同じで用済みの蛋白質とか出来損ないの蛋白質があります。こういったものを絶えず掃除するという役目がこのユビキチンという蛋白質の役目です。

そういう訳で私たちはこのパーキン遺伝子或いはパーキン蛋白と言うのも、若しかしたら掃除機に関係した蛋白ではないか、と言うことを考えてみました。

一つ説明を忘れたので、ここで触れておきます。家族性の患者さんに本当に異常があるかということを試しました。そうしますと、遺伝子の3番目の部分に欠損のある方、3と4番目に欠損のある方、中には半分くらいの遺伝子に欠損のある方が分かりました。このことから、遺伝子の異常でこのタイプの家族性パーキンソン病がおきるであろうと言うことが証明出来るのです。

もう一つ、研究者という者は疑い深いものですから駄目押しをしないとなかなか人に信じてもらえません。その駄目押しの研究なのですが、何をやっているかという、それは普通のパーキンソン病の患者さんとパーキンという遺伝子が欠損していることが証明出来た患者さんとの比較です。

具体的には、パーキン遺伝子の作って来る蛋白質は特質が残っているかどうかを標体

を使って調べることです。

そのパーキン蛋白が残っているかどうかを脳で調べると分かります。ところがパーキン遺伝子に異常のある患者さんではパーキン蛋白質が残っていません。こちら側の95%を占める遺伝歴の無い患者さんの組織ではパーキン蛋白がこんなに沢山あるにも関わらず、神経細胞が減っています。ですからこれは別の原因がある訳です。

これは未だ私たちは見つけていないのですが、ある用事を終えた蛋白が出来ると、パーキン蛋白が酵素(化学反応をやりやすくする蛋白質)としてはたらいて、壊さなければならない蛋白にユビキチンと言う物質を沢山付けて、このユビキチンという物質は沢山つくると細胞の中に清掃工場がありまして、ここで速やかに壊されます。このユビキチンを壊すべき蛋白に結合させる働きをこのパーキン蛋白が引き受けることが分かっています。

従ってこれが無いと、壊さなければ成らない蛋白が細胞の中にたまっていて、ゴミで一杯になって正常な機能が損なわれるのではないかと、考えることが出来るのです。

これで一つの病気に関してはある程度原因が分かってきたのですけれども、まだまだやらなければならないことは沢山あります。

そういう研究の過程で分かってきたことを今度は他のタイプの家族性パーキンソン病とか、或いは遺伝歴の無いパーキンソン病の患者さんの研究に役立てて行くことで、いずれはパーキンソン病の解明が出来るのではないかと考えております。

## 2. パーキンソン病の治療

今、世界で現実に行われているいろいろな治療法を挙げてみますと四つに分けることが出来ます。

- ① 薬物治療
- ② 脳に手術的操作をを加える手術治療
- ③ 移植療法 現実的には胎児の脳を移植すること、或いは自分の副腎を取って来てその一部を移植すること、然しこの方法はあまり効果が期待出来ません。

只、先程永津先生がお話くださいました万能細胞とか神経幹細胞を使った移植、あるいは遺伝子を導入するような移植療法は未だ現実には行われていないのですけれども、将来は有望な治療法だと思います。この方法は安全性という点でいくつかのクリアーしなければ成らない点が残されています。

④ 細胞保護療法と言うのは、皆さんから良く病状を進まないように出来ないのですかと聞かれるのですが、残念ながら、今の状況では出来ません。然しこれを可能にしようと言うのが細胞保護療法です。これは出来るだけ早く診断してその時点から病気が進まないようにしよう。神経栄養因子などの研究がいくつか行われております。アメリカでは臨床試験が行われているとも聞いております。

これは将来の遺伝子治療と並んで有望な治療法に成ると思いますが、未だ患者さんに使うには時期尚早だと思います。

ではどのような薬が使われているかと言いますと、かなり沢山ありますが、次のように大別出来ます。

- ① L・ドーパ 脳の中に入ってドーパミンに変わります。
- ② ドーパミン・アゴニスト これはL・ドーパとは違いますが、L・ドーパの代わりに直接ドーパミンが結合する場所に行って働きをして呉れる、ドーパミンの代理みたいなものです。
- ③ 塩酸セレジレン或いはF P錠という名前で出されているドーパミンを長持ちさせる薬です。
- ④ シンメトレルと言う名前で出ているものですが、これはドーパミンを出やすくする薬です。
- ⑤ アーテンという名前で出ている。震えの抑制をするものです。
- ⑥ ドプス すくみ足に効果があります。

これだけ選択が可能ということは、工夫すればかなり患者さんの状態を良くして差し上げられると思います。今挙げました薬は黒質の神経細胞と線条体のある場所で作用します。作用は夫れ夫れ異なりますが、これらの薬は重ねて飲んでもそれほど心配はありません。ですから、いろいろの薬を組み合わせ治療しております。

とは言っても薬を飲んでいても良くなる場合がいくつかあります。その原因の第一番目は飲む薬の量が少ないという単純な事です。これは患者さん自身が副作用を恐れて沢山飲んでおられない場合があります。また主治医の考えで少しは我慢しなさいと、言われている方が多くあります。

何れの場合も副作用を起こさない範囲でもう少し増やすと、それだけで良くなる方が3人の内2人はあります。

若し、症状を改善したいならばある程度の薬は飲む必要があります。例えマドパーとかメネシットと呼ばれる薬で脳の中でドーパミンに変わるものですが、通常3～6錠服用していると思いますが、患者さんによっては9～12錠位にまで増やしても構いません。ケースバイケースで対処すべきでしょう。

次にドーパミンアゴニストの代表的なものでペルマックスとかパロデルの名前を出ているものですが、3～6錠服用している方が多いと思いますが、これも9～12錠にして、初めてある程度の改善が見られる患者さんがおられますから、あまりいやがらずに飲むことも必要でしょう。

これだけの薬がありそれらを長年に渡り飲んでみると、問題が無い訳ではありません。効いている時間が短くなったり幻覚が出て来て、其処に無いものが見えたりします。

こう言うことは世界の多くの専門家に認識されまして、大体パーキンソン病治療法のガイドライン、治療方針が出来ています。それで多くの専門家の意見で認識されているところは、患者さんの歳を70歳で区切ります。

「70歳以下の患者さんにはドーパミンアゴニストの服用から、70歳越えの患者さんにはL・ドーパの服用から治療を始める。然し、夫れ夫れこの方法で良くなるときには、反対側の薬を上乗せして併用する」これが治療する基本と認識されています。

その他にいろいろの薬がありますけれども、これらの薬は上の二つの基幹となる薬に比べると補助的な役割に成ります。この二つで症状が十分取れないときに症状に応じて追加することになります。

症状の日内変動というものがあまして、経験されておられるでしょうが、L・ドーパを使い始めて最初の5年間ぐらいは朝昼晩と3回服用することにより一日中問題はありません。ところが5年以上を過ぎますと3回飲んでも夕方になると症状が出て動きが悪く成ります。それからもう少し経つと朝起きてすぐは薬が切れております。もう少しすすむと昼食の前にも切れている、これは薬の効いている時間が徐々に短くなるためです。これはある程度病状の進展と関係がある事ですけれども、5年以上経つと2人に1人はこれに悩まされることになります。

ドーパミンアゴニストで治療を始めるとこれの発生を遅らせることが出来ます。ドーパミンアゴニストだけで治療が出来た場合には、先ずこのような日内変動が起きるような事はありません。只、ドーパミンアゴニストだけでは症状が十分に取れない場合がありますが、この場合でもL・ドーパを上乗せして治療していくと比較的長期に渡って症状を押さえておくことが出来ます。こう言うことで70歳を区切りとする治療方針が出来た訳です。70歳以上の人はL・ドーパでスタートして良いかと言うことですが、お年よ

りの方は日内変動が少ないことが分かっております。

朝起きた時に足が布団の中でつってしまい2時間ぐらい痛たくて仕方がない、歩けないと言うケースがあります。これも一晩寝て朝葉が切れて居るために起きるもので、朝起きてすぐL・ドーパを1錠服用するとこの症状は無くなります。

次にやっかいなことに、すくみ足があります。これは家庭の中で起き易く台所とかトイレの前など狭いところで起きます。簡単な方法で結構役に立つものがあります。その方法は床に歩幅のテープを張ることです。

手術はどんな時に有効か、と言う問題です。手術は万能ではありません。手術には二通りあります。淡蒼球という場所を手術するのと視床と言う場所を手術する方法です。視床の方は主にふるえに対する手術です。淡蒼球手術の方は病気が進行して来て薬は効くのであるけれども切れて来ると動けなくなる、効いているときには逆の不随意運動とって手足が勝手に動くようなケースに対して行います。

このような治療の進展があって、外来患者さんの実体を見ていると、発症から5年位の人は、ほぼ90%位の活動ができる人が多いのです。5～10年位経つと多少不便、かなり不自由という方もいられますが、まあ多少不便というところですよ。10年以上経ちますと一部家族の支援が必要となる、と言ったところでしょうか。これは大ざっぱなところでして、10年以上経ってもびんびんしている方もあり、個人差が大きいものです。

私たち医者として患者さんに是非望みたいことは、決して悲観的な考えに陥らないこと。できる限り楽観的な態度で日常生活を送ること。パーキンソン病に成ったからと言って、あれをしては行けない、これをしては行けないと思込まないこと。発病前のライフスタイルを変えないで貰いたいこと。薬はきちん飲んでいろいろの社会活動に参加して貰いたいこと。また公費負担制等各種社会的資源を活用すること。等を日常生活の指針として、飽くまでも快活に人生を送られることをです。

最後にパーキンソン病患者の国内、国際大会にも出席してみてください。

☆ 第3回アジア太平洋パーキンソン病国際シンポジウム 香港 12月2～3日

☆ 第5回アルツハイマー病パーキンソン病国際カンファランス 京都国際会議場

3月31日～4月5日 ◎3月31日は市民公開シンポジウム 世界のトップクラスの

専門家参加 だれでも参加可能。

長時間のご静聴ありがとうございました。

## 質 疑 応 答

① パーキンソン病は遺伝するのでしょうか。

◎ 水野医師 95%遺伝しません。遺伝する場合は父、祖父と直系で発症した場合です。両親が従兄弟どうし等の血族結婚で本人も早く発症した場合で、若し弟妹があれば発症することもあります。この場合は劣性遺伝ですから、子供に遺伝する心配は全く在りません。遺伝するのは、祖父、父と発症してきた場合です。

② 遺伝子検査は出来るのでしょうか。

◎ 水野医師 出来ます。私のところでもお引き受けします。遺伝子検査というと嫌がる人もいますが、逆にこの病型と分かった場合、進行も遅いし将来のことも考えられるからプラス面も在ります。但し現在のところ、海外も含めて600件位の依頼が在り、時間がかかります。

③ 薬の種類と処方について、再度聞かせて下さい。

◎ 水野医師 一番基本となる薬は、L・ドーパとドーパミンアゴニストです。L・ドーパとドーパミンアゴニストを比べると、やはりL・ドーパの方がシャープに効きます。薬効を持続して日内変動を回避するには70歳以下の人は、ドーパミンアゴニストからスタートすべきでしょう。70歳以上の人はL・ドーパでスタートします。

④ 新しい治療法としての再生医療とは

◎ 永津医師 再生医療とは、ドーパミン神経特に黒質線条体と呼ばれる部位が普通の場合でも減少しますが、パーキンソン病の場合は、それよりもずーっと早く減ることにより起こるものです。それで分かりやすく言えば、減った物を補充してやる、ということになります。細胞として入れるのが基本でありまして、移植は胎児の脳が一番良いと言うことになっています。

ドーパミンは副腎でも作ることが出来ます。これはホルモンとして出来るのです。本人の副腎を使えば免疫上の心配は在りません。両側(りょうそくと発音)あるので片方はとっても大丈夫言うのが最初だったのですが、今から15年程前にメキシコで大成功を収めたという報道が在りましたが、その後アメリカ等では確認されていません。

先程も話しましたが、胎児脳移植では一人の人を直すのに胎児が10人も必要ということになると、医療技術よりも先に、倫理面、宗教面での乗り越えなければ成らない壁が在るようです。これらの事もあってアメリカは事実上禁止しました。

そこで、これに代わって万能分化胎児幹細胞（不妊治療の時にでる不要な受精卵を使う）という方法と神経細胞には成ってはいるがドーパミンにはまだ成っていない神経幹細胞のどちらを使う方法とあり、まだ模索中です。

唯これも倫理上の問題があります。又、クローン人間が出来る可能性も在り、そうすると法律上の禁止対象になります。

これに対して、遺伝子治療の場合は倫理面の規制は弱くなると考えて良いと思います。何故なら遺伝子そのものを入れるからです。但し、問題は副作用でかなり慎重にする必要が在るでしょう。

⑤ この種の研究が今後の課題と方向について両講師の見解は？

㊦ 永津医師 世界各国でしのぎを削って研究しているので、将来の治療方法としては、極めて有望であると考えています。

㊧ 水野医師 現在脳の研究は目覚ましい成果を挙げておりますが、若しパーキンソン病が無かったとしたら、その速度はズーと遅れていたでしょう。ですから、このように研究を進めて行けば、いずれは病気の進行を止めることが出来ると信じます。皆さんもそれを信じて下さい。

⑥ パーキンソン病に対して、刺部脳刺激療法は薬の作用を妨げないでしょうか。

㊦ 水野医師 そういうことは在りません。

⑦ L・ドーパ服用患者にカベルコリンという新薬を投与したところ病状が、悪化したのですが。

㊦ 水野医師 そういうことは我々もしばしば経験しています。ドーパミンが結合する受容体に2種類あります。1つはパーキンソン症状を良くする受容体、もう1つのドーパミン受容体と言うのは、ドーパミンの出方を押さえて多少症状を悪くする受容体です。一般にドーパミンアゴニストを使うと維持量が少ない場合は症状を悪くします。特にカベルコリンはその傾向の強いドーパミンアゴニストと言えます。それで個人的経験なのですが、カベルコリンを使う場合は、出来るだけL・ドーパを使っていない患者さんに投与することだと思います。L・ドーパを使っている場合は他の受容体刺激薬が使われてはどうでしょう。

⑧ リハビリテーションについて

㊦ 水野医師 日常生活が何とか出来る人は、日常の生活を楽しく過ごすことが基本です。もう少し進んで転びやすい人は、歩くパターンの練習が良いと思います。症状に応じて変えて下さい。

⑨ 母58歳、発病後12年、昨年夏外科手術（脳に電極を入れる）後経過不調。寝たきりに成るのでしょうか。

㊦ 水野医師 手術前の状態が分かりませんがパーキンソン病で寝たきりになる人は少なくてせいぜい10%、それも骨折とか肺炎を併発してしばらく寝ていた人の場合に限られます。従って寝たきりにならないためには、合併症を併発しないことです。手術は万能ではありません。手術前に病状の良い時と悪い時がありますが、手術はこのときの良い状態を安定化させるもので、それ以上の効果は期待出来ません。手術は薬の切れた時の状態を底上げするのが現状です。

⑩ 脳梗塞なのに、どうしてパーキンソン病のような歩きすかたをするのですか。

㊦ 水野医師 何回も小さな脳卒中を繰り返すと、麻痺は軽くとも歩き方がパーキンソン病に似て来ます。唯、パーキンソンの人と違うのは、歩幅が広いし手の細かい動作が出来ることです。CTを撮れば診断出来ます。血管障害の方は薬が効きません。何れもポピュラーな病気なので、両方を合併している事も考えられます。診断を下せば治療することが出来ます。

⑪ 生活習慣として何が影響しますか。

㊦ 水野医師 おもしろい話があります。タバコを吸う人はパーキンソン病になりにくいのです。（パーキンソン病の人はタバコを吸いません）。だからといってパーキンソン病予防の為にタバコを吸えとは言えません。タバコは害の方が多からず。唯、タバコの中には、ニコチン以外に活性酸素による障害を防止する何かが入っているものと考えられます。

⑫ 寝たきりに成ってしまったら、どうすれば良いでしょうか。

㊦ 水野医師 寝たきりに一般処置と共に、食事に気をつける、テレビなどの娯楽を提供する、などをかんがえられたらどうでしょうか。

以上

## 目の不自由な方へ

1. 現在パーキンソン病の治療を受けていて、症状の改善が少ない方は、副作用を起こさない範囲で薬を増やすとそれだけでその内の3人に2人は病状が改善されます。(詳しくは16ページ下から10行目～17ページ上より8行目)
2. パーキンソン病だけで寝たきりになることはあまりありません。寝たきりになるのは骨折などの余病からそのまま寝込むからです。(21P質問の⑨)
3. パーキンソン病の人のうち遺伝するのは5%くらいです。(13P上4～30)
4. パーキンソン病に似た症状を起こす病気は10～20あります。診断は慎重に行いますが、脳卒中などを併発している場合があります。(11P下4～13P上3まで)
5. 手術は万能ではありません。手術の効果は薬の切れた状態をよくする効果です(18P上8～12 21P質問⑨)
6. 生活態度として薬はきちんと服用して楽観的に明るくする。社会との接点を断たないこと。(18P下の太字の部分)

## 言葉小辞典

本号は医学用語が満載です。単語の意味が分からなくとも概要はつかめますが、主なものを辞書より転記して見ました。

**アゴニスト(作動薬)** 受容体に体する伝導物質と類似の化学構造により受容体と結合して薬理作用を発揮する薬物。

**酵素** 細胞から分泌される蛋白質で他の物質の化学変化を誘引する触媒として作用するもの。

**シナプス(神経接合部)** 神経細胞相互の接合部位を言う。シナプス前神経の終末から放出された神経物質は、シナプス間隙を渡ってシナプス後膜の受容体に結合、作用し、膜イオンの透過性が変わり神経興奮が電氣的に伝えられる。

**脱炭酸酵素** カルボン酸(アミノ酸等)を脱酸素して二酸化炭素を生成する反応を触媒する酵素の総称。

**ドーパミン** 脳内の特定の神経細胞に含まれ神経伝達物質として働く。

**被殻** レンズ核外側層を成している。組織学的には尾条核と類似しており、この両者が線条体を形成する。

**ミトコンドリア** 細胞質内の糸状、顆粒状(ギリシャ語でミト=糸、コンドリオン=粒)の小器房出細胞内の主なるエネルギー生産の場である。

**視床** 大脳の中心部に位置し左右二つの卵型の複雑な細胞核群から成り間脳に属する重要な機能を持つ。その主な機能は①抹消からの知覚の大脳への中継核 ②大脳皮質と大脳基底核との間に介在して運動機能を抑制或いは促進している。③汎投射系を介して意識の機序にも関わる。

**チロシン** 必須アミノ酸の一種でドーパミン及びアドレナリンの前駆物質(化学反応の連鎖的な生成段階の中で一つの活性物質に進む前の段階の物質)

## パーキンソン病に関する推薦図書

- ◇ 水野美邦教授が答えるパーキンソン病治療と生活 Q&A  
保健同人者 伊坂廣子
- ◇ 患者と家族のためのパーキンソン病 Q&A  
ライフサイエンス 山本光利
- ◇ パーキンソン病 Q&A  
医薬ジャーナル 平井俊策
- ◇ パーキンソン病  
ライフサイエンス 金沢一郎
- ◇ パーキンソン病 その謎 研究と明るい未来  
診療新社 スードーフイン

以上の図書は、本町クリニック院長 服部達哉医師に選んで戴きました。

## 服部神経内科 本町クリニック

460-0008

院長 服部達哉 副院長 服部優子 名古屋市中区栄 3-20-29

当院では、明るく楽しくをモットーに音楽療法を採り入れて居ます

☎ 052-249-0101 FAX 052-249-0065

編集人 全国パーキンソン友の会愛知県支部

☎ 444-0103 額田郡幸田町大字大草字北前田 28-1

八野健蔵

☎ 0564-62-0088 FAX 0564-62-5946

郵便振替口座番号 00830-2-50411

加入者 愛知県パーキンソン友の会

発行人 障害者団体定期刊行物協会 東京都世田谷区砧 6-26-21

頒布価格 500円