

解禁時間 (TV, WEBなど) : 平成30年5月8日午前4時 (日本時間)  
(新聞) : 平成30年5月8日付朝刊

プレスリリース



CHIBA  
UNIVERSITY

平成30年5月7日  
国立大学法人千葉大学

## パーキンソン病の病因に不飽和脂肪酸の代謝異常が関与 ～新しい予防法・治療法の開発に期待～

千葉大学社会精神保健教育研究センターの橋本謙二教授 (神経科学)、任乾特任助教らは、代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病やレビー小体型認知症の病因に、不飽和脂肪酸の代謝に関わる可溶性エポキシド加水分解酵素の異常が関与していることを明らかにしました。

パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) は、 $\alpha$ シヌクレニンというタンパク質の凝集沈着が特徴的な神経変性疾患ですが、その病因は未だ明らかにされておられません。今回、この酵素阻害薬 (TPPU) と遺伝子欠損マウスを用いて、これらの疾患の病因に可溶性エポキシド加水分解酵素が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。TPPUの投与は、PDモデルマウスにおけるドパミン神経系の脱落を予防しました。また、この遺伝子の欠損マウスは、PDモデルにおけるドパミン神経系の脱落を示しませんでした。さらにPDのモデル動物およびDLB患者の死後脳を用いた研究から、可溶性エポキシド加水分解酵素のタンパク質発現がモデル動物の脳組織やDLB患者の死後脳組織で増加していることを見出しました。興味深いことに、この酵素の発現と $\alpha$ シヌクレニンのリン酸化の間に正の相関があり、 $\alpha$ シヌクレニンのリン酸化 (神経障害に繋がる) の亢進と、この酵素の増加に関連があることが示唆されました。さらに、家族性PD (*PARKIN*遺伝子変異) 患者由来のiPS細胞から誘導したドパミン神経細胞に対してTPPUを培地中に添加することにより、ドパミン神経系の神経障害を予防し、正常細胞と同程度まで回復させました。

可溶性エポキシド加水分解酵素は、不飽和脂肪酸 (アラキドン酸、EPA、DHAなど) の代謝系におけるエポキシ脂肪酸の加水分解に関わる重要な酵素であり、近年注目されています。神経変性疾患の脳では、可溶性エポキシド加水分解酵素が増加することにより、 $\alpha$ シヌクレニンの凝集・沈着により、神経脱落に繋がっているものと推測されます。今回の研究成果は、 $\alpha$ シヌクレニンの凝集・沈着が関与する神経変性疾患の新しい予防薬・治療薬になるものと期待されます。

なお、本研究は順天堂大学、東京都健康長寿医療センター、生理学研究所、米国カリフォルニア大学デービス校と共同で実施したものです。本研究成果は、2018年05月07日 (米国東海岸時間午後3時) に米国科学アカデミー紀要の電子版で公開されます。

本件に関するお問い合わせ

千葉大学社会精神保健教育研究センター 橋本謙二

TEL : 043-226-2587 FAX : 043-226-2561 メール : hashimoto@faculty.chiba-u.jp

本研究成果は、以下の研究費等によって得られた。

日本学術振興会・科学研究費補助金基盤研究（B）

研究代表者：橋本謙二（千葉大学）

研究期間：平成29年度～平成32年度

日本学術振興会・科学研究費補助金若手研究（B）

研究代表者：任乾（千葉大学）

研究期間：平成30年度～平成31年度

AMED：脳科学研究戦略推進プログラム「融合脳」

研究代表者：橋本謙二（千葉大学）

研究期間：平成28年度～平成32年度

2017年度GSKジャパン研究助成

研究代表者：任 乾（千葉大学）

先進医薬研究振興財団 平成28年度精神薬療分野（若手研究者助成）

研究代表者：任 乾（千葉大学）

AMED：難治性疾患実用化研究事業「疾患iPS細胞を用いた遺伝性・孤発性パーキンソン病の新規治療薬探索」

研究代表者：赤松和土（順天堂大学）

文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」コホート・生体試料支援プラットフォーム

研究代表者：村山繁雄（東京都健康長寿医療センター）

#### 【用語解説】

1) パーキンソン病：振戦（ふるえ）、動作緩慢、筋強剛（筋固縮）、姿勢保持障害（転びやすいこと）を主な運動症状とする代表的な神経変性疾患で、主に50歳以上で発症する。発症は10万人に100人～150人位で、60歳以上では100人に約1人で、高齢者では多くなるので、人口の高齢化に伴い患者は増加している。中脳の黒質のドーパミン神経細胞が減少して発症するが、原因は不明。αシヌクレニンというタンパク質が凝集・沈着して、ドーパミン神経細胞が減少すると考えられている。現在の治療薬は、ドーパミンを補充する薬剤が主であり、根本的に治療できる薬剤は無い。αシヌクレニンというタンパク質が凝集・沈着する過程を予防出来れば、根本的な治療薬になると期待される。

2) レビー小体型認知症：アルツハイマー型認知症に次いで多い認知症で、1976年に小坂憲司（横浜市立大学名誉教授）らによって報告され、1995年にレビー小体型認知症という名称が付けられた。パーキンソン病様症状と共に、幻視が認められることが特徴である。レビー小体型認知症は、大脳皮質等の神経細胞にαシヌクレニンというタンパク質が凝集・沈着することが原因とされている。

3) 可溶性エポキシド加水分解酵素：アラキドン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）などの不飽和脂肪酸の代謝で生じるエポキシ脂肪酸（強力な抗炎症作用を示す）は、可溶性エポキシド加水分解酵素によって代謝され、ジオール類に加水分解される。

4) 可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬：エポキシ脂肪酸は、血管拡張、血管平滑筋細胞の移動阻害作用、抗炎症作用などがあり、可溶性エポキシド加水分解酵素を阻害することにより、心臓血管系へのエポキシ脂肪酸の効果が高まると予想され、可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬が治療薬として開発されている。TPPUは、実験に使用されている可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬である。

【論文タイトル】

Qian Ren, Min Ma, Jun Yang, Risa Nonaka, Akihiro Yamaguchi, Kei-ichi Ishikawa, Kenta Kobayashi, Shigeo Murayama, Sung Hee Hwang, Shinji Saiki, Wado Akamatsu, Nobutaka Hattori, Bruce D. Hammock\*, Kenji Hashimoto\*

(\*Corresponding authors)

Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease

Proc. Natl. Acad. Sci. USA DOI: 10.1073/pnas.1802179115.