

令和元年5月27日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09713

研究課題名(和文) 唾液メラトニン測定によるパーキンソン病における睡眠障害のバイオマーカー開発

研究課題名(英文) Development of biomarkers of sleep disturbance in Parkinson's disease using salivary melatonin

研究代表者

中村 友彦 (NAKAMURA, TOMOHIKO)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00437039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)において唾液メラトニン濃度を測定し睡眠障害や認知機能障害などのバイオマーカーとなるかを検討した。

PDでは昼のメラトニン値が朝もしくは夜より高い例が多く、また睡前メラトニン分泌の位相が早期にシフトしている、などのメラトニン分泌異常を認め、メラトニン測定はPDの睡眠障害のバイオマーカーとなる可能性があるという研究結果を得た。さらに昼のメラトニン高値は認知機能障害と関連し、PDのサーカディアンリズム障害は認知機能障害と関連していた。また睡前メラトニンは罹病期間や重症度と相関を認め、メラトニン値上昇はPDにおける脳病変の広がりを見せている可能性があるという研究結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDにおけるメラトニン測定は睡眠障害のバイオマーカーとなるのみならず、治療面においては睡眠障害を呈する例においてメラトニン投与が有効か否かを予測できるマーカーとしての有用性が期待される。また認知機能との関連も認めたことから認知症発症を予測できる可能性、さらには重症度や罹病期間との相関も認めたことからPDにおける脳病変の広がりや重症度を反映するマーカーとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We measured salivary melatonin and examined its feasibility as a biomarker of sleep disturbance and cognitive dysfunction in Parkinson's disease (PD).

Patients with PD often have abnormal melatonin secretion such as higher melatonin levels during the day than those in the morning or night or a forward shift of the phase of melatonin secretion before sleeping. Melatonin levels may be a biomarker of sleep disturbance in PD. In addition, elevated melatonin levels during the day are associated with cognitive dysfunction. Thus, circadian rhythm disorder may be associated with cognitive impairment in PD. Furthermore, melatonin levels before sleeping are positively correlated with disease duration and Hoehn-Yahr severity, and elevated melatonin levels may represent the spread of brain lesions in PD.

研究分野：神経内科学

キーワード：メラトニン 睡眠障害 パーキンソン病 サーカディアンリズム 認知機能 REM睡眠行動障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)には起立性低血圧や疲労、痛みなどさまざまな非運動症状があり、われわれはその病態解明に努めてきた。睡眠障害はPDの非運動症状のなかでも代表的症状の一つであり、入眠困難、中途覚醒、日中過眠などがあるが、経過とともに増加しQOL低下の大きな要因となっている。

PDではメラトニン分泌異常の報告があるが日内変動の検討がほとんどであり、睡眠スケールとの関連を検討したものはなくPDにおける睡眠障害の実態を反映していない。われわれの予備的検討ではPDにおいて日中低下すべきメラトニン濃度がむしろ高値となりサーカディアンリズムが障害されている例が多く、症例数を増やしての評価が必要である。また日中過眠は突発性睡眠を来すことから、その病態解明、対策は必須の課題であるが、メラトニンの関与ははっきりしていない。また認知症を伴うPDでは睡眠障害を高率に認めるが、このような例においてメラトニン分泌障害が明らかになれば、効果的な認知症発症予測が可能かとなると期待される。さらには、メラトニンはPD以外の他のパーキンソニズムを来す神経変性疾患における測定の結果はなく、PDと他の神経変性疾患におけるメラトニン分泌やそのパターンを比較することにより、唾液メラトニン測定はパーキンソニズム鑑別のツールとしても有効となる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、唾液中のメラトニン濃度とその日内変動についてPDの睡眠障害評価スケールとの関連を分析し、唾液メラトニン測定を睡眠障害のバイオマーカーとして確立する。またPDの疲労や認知機能障害といった非運動症状は睡眠障害と密接に関連していることから、これらの非運動症状とメラトニン濃度との関連や、他の神経変性疾患におけるメラトニン分泌動態との比較検討も交え総合的な分析を行い、非侵襲的な病態評価ツールとしての妥当性を検証する。

### 3. 研究の方法

メラトニンは血清、唾液どちらでも測定可能で健常人において両者に相関がある。そこで今回、自宅でも容易に採取可能な唾液による検討を行う。メラトニンはサーカディアンリズムの中で起床時は低値で12時間後から徐々に上昇し18-20時間でピークを迎えるので、唾液採取は患者自身または家族の協力のもと起床時、14-15時および就寝前の3点で行う。これにより日中過眠を来す時間帯と眠前のメラトニンが上昇しているべき時間帯をカバーすることが可能となる。唾液は専用スワブを用い、口腔内にて唾液を吸収したスワブを専用チューブに保管する方法で採取する。唾液中のメラトニンは4下で数日は安定しているため、受診までの検体は冷蔵庫にて保存し、受診時にはあらかじめ渡した保冷パックにいれて持参して頂く。採取した検体は遠心分離し不純物を取り除き、-30°で凍結保存後、測定キット(Melatonin, ELISA Kit, Salivary)を用いてELISA法で測定した。

睡眠評価スケールとしてPD Sleep Scale (PDSS)、日中過眠のスケールとしてEpworth Sleepiness Scale (ESS)、疲労の評価はPD Fatigue Scale(PFS-16)、認知機能評価は日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Frontal Assessment Battery (FAB) および Mini-Mental State Examination (MMSE)、嗅覚機能はOdor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J)を記録し、メラトニン濃度との関連を検討する。

またベースラインのメラトニン値とその後の経時的な変化を解析し、睡眠障害と認知機能との関連を明らかにしつつ、それらの症状変化に伴いメラトニン動態がどのように変化していくかといった点から予後予測因子としての可能性を検証する。

また PD との鑑別が重要となる多系統萎縮症(MSA)や、PD や MSA などのシヌクレイノパチーへの移行が多くみられる REM 睡眠行動障害 (RBD) においてメラトニン動態の PD との差異について検討を行い、PD 発症前におけるメラトニンの動態評価による疾患の進展様式の解明や MSA など疾患鑑別ツールとしての有用性のについても検討を加える。

#### 4 . 研究成果

PD50 例 (年齢 66.9 歳、罹病期間 7.8 年) 年齢調整した健常コントロール 24 例 (年齢 70.4 歳) についてメラトニン濃度の比較を行った。メラトニン濃度は PD が朝 9.9pg/ml、昼 7.7pg/ml、

眠前 11.9pg/ml、コントロールは朝 11.4pg/ml、昼 4.8pg/ml、眠前 8.3pg/ml で、PD 群とコントロール群との比較ではいずれの時間帯でもメラトニン濃度に差はなかった。しかし昼のメラトニン濃度はコントロール群では朝、眠前に比し有意に低値であったが (vs 朝  $p < 0.05$ 、vs 眠前  $p < 0.05$ )、PD 群では昼のメラトニンは朝、眠前と比し有意な低下を認めなかった(図 1)。さらに PD19 例において本来最低値を示す昼のメラトニン値が朝もしくは

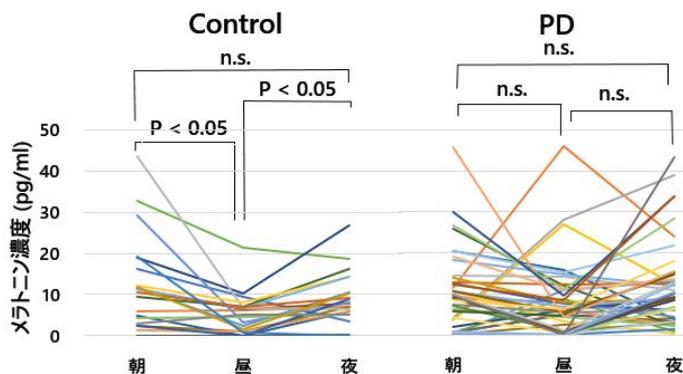


図1 PDおよび健常対照群におけるメラトニン濃度の推移

は眠前より高値であり、これはコントロールの 24 例中 3 例に比し有意に多く ( $p < 0.05$ )、PD 群では本来日中に低下すべきメラトニンが低下しない例が多く存在し、サーカディアンリズム障害を来していることが判明した。

ESS スコアは PD 群 6.8、コントロール群 3.5 で、PD 群で有意に高かった ( $p < 0.005$ )。PDSS スコアは PD 群 102、コントロール群 122 で、PD で有意に低かった ( $p < 0.001$ )。ESS スコアとメラトニン濃度はいずれの時間帯でも両群とも明らかな関連はなく、日中過眠とメラトニン分泌異常に明らかな関連性はなかった。PDSS スコアについては、コントロールはいずれの時間帯でもメラトニン濃度との関連はなかったが、PD 群では眠前のメラトニン濃度において負の相関を認め ( $r = -0.36$ 、 $p = 0.02$ )、PDSS スコアが低いいわゆる夜間の睡眠の質の悪い PD 患者は就寝前のメラトニン値が高かった (図 2)。このことから PD では本来夜間就寝中に上昇すべきメラトニンが眠前からすでに上昇、位相が前方にずれ、これが夜間の睡眠障害の原因となっている可能性がある。

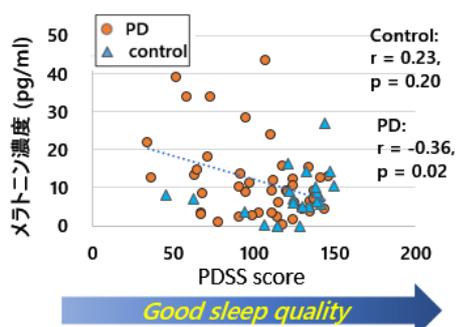


図2 PDSSスコアと眠前メラトニン濃度との関連

年齢とメラトニン濃度には PD 群、コントロール群いずれも明らかな相関はなかった。しかし PD において眠前メラトニンは罹病期間、ヤール重症度と正の相関を認めた (罹病期間:  $r = 0.33$ 、 $p < 0.01$ 、ヤール重症度:  $r = 0.34$ 、 $p < 0.01$ )。前述の通り眠前メラトニン高値と睡眠障害との関連があることから、罹病期間の長い PD、ヤール重症度の高い PD では眠前メラトニン濃度が高く睡眠障害も高度であることから、PD の睡眠障害におけるメラトニン治療は罹病期間が長く重症度の高い例で高い有効性が期待されることが判明した。

他の非運動症状との関連では嗅覚障害の指標である OSIT-J スコアや疲労のスコアである PFS-16 とメラトニン濃度には明らかな関連はなかった。しかし認知機能との関連については PD

において昼のメラトニン高値は認知機能障害と関連、またはその傾向を示した (MMSE:  $r=0.36$ ,  $p=0.005$ 、MOCA:  $r=0.25$ ,  $p=0.05$ 、FAB:  $r=0.25$ ,  $p=0.07$ ) (図3)。その機序については今後の検討課題であるが、PDにおいてサーカディアンリズム障害は認知機能障害の重要な関連因子となる可能性が判明した。

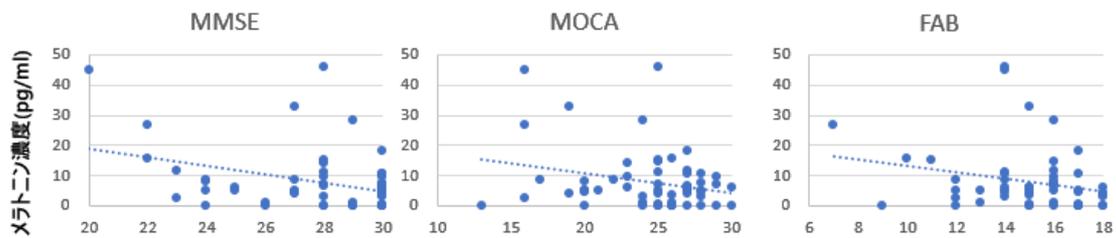


図3 昼のメラトニン濃度と認知機能との関連

PDの進行とともにメラトニン濃度が変化し、睡眠障害や認知機能障害と関連するかについても検討した。16例のPDにおいて1年後にこれらのデータを再検したが、メラトニン濃度のみならず、MMSE、PDSSなどいずれも初回と1年後とでは有意な変化はなく、この点についてはより長期での観察期間が必要であると考えた。

MSAについては12例(年齢61歳、罹病期間2.9年)と年齢調整した健常コントロール群13例(年齢65歳)において比較をした。ESSはMSA群3.8点、コントロール群4.2点、PDSSはMSA群115点、コントロール群116点でいずれも両群間に有意差はなかった。メラトニン濃度は朝と昼はMSA群とコントロール群で差はなかった。しかし就寝前のメラトニン濃度はMSA群5.0pg/ml、コントロール群10.2pg/mlで、MSA群で有意に低かった( $p < 0.05$ )。MSA群において日中の過度の眠気とメラトニン分泌異常との関連ははっきりせず、PD群とは異なる結果であった。しかし今回の検討ではMSA群とコントロール群とでESSのスコアに差がなかったことから、症例を蓄積しさらなる検討が必要である。PDSSについてもMSA群とコントロール群で差がみられなかったが、就寝前のメラトニン濃度はコントロール群に比しMSA群で低値で眠前のメラトニン上昇がみられない例が多く存在し、MSAではメラトニン分泌異常が関与するような何らかの睡眠障害がある可能性がある。

一方RBDにおけるメラトニン分泌異常の既報告は1つがなく、メラトニン分泌のピークが後方にシフトしているとするものである。RBD11例(年齢72歳、罹病期間7.6年)と年齢調整した健常コントロール群18例(年齢73歳)において比較した。ESSはRBD群5.5点、コントロール群3.8点、PDSSはRBD群119点、コントロール群121点でいずれも両群間に有意差はなかった。メラトニン濃度は朝と昼はRBD群とコントロール群で差はなかった。ESSとの関連もなかった。しかし就寝前のメラトニン濃度はRBD群8.1pg/ml、コントロール群15.9pg/mlで、RBD群で低値の傾向であった( $p=0.07$ )。また就寝前のメラトニン濃度とPDSSには相関がある傾向を認めた( $r=0.58$ ,  $p=0.058$ )。RBDは眠前のメラトニン分泌が低い傾向があり、睡眠スコアとも相関する傾向があり、眠前メラトニン濃度の低い例ほど睡眠の質が悪く、サーカディアンリズムの位相のずれによるメラトニン分泌低下とそれに伴う睡眠障害を捉えている可能性がある。さらにRBD群はPD群やMSA群に比し眠前メラトニン濃度が低値の傾向があった。メラトニンはPDにおいて罹病期間とともに濃度が上昇するという既報告があることから、メラトニン値上昇は運動症状発症による脳病変の広がりを捉えている可能性があるという研究結果を得た。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. Journal of Movement Disorders. 査読有, 11, 2018; 107-120

DOI: 10.14802/jmd.18020

Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson ' s disease. Journal of Neurology. 査読有, 265: 2018; 688-700

DOI: 10.1007/s00415-018-8755-5

Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Hara K, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, Katsuno M, Sobue G. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson ' s disease. PLOS ONE. 査読有, 13: 2018; e0190072

DOI: 10.1371/journal.pone.0190072

中村 友彦, 勝野 雅央. 早期・進行期パーキンソン病の症状. 日本臨床. 査読無, 53: 2018; 232-237

〔学会発表〕(計 10 件)

中村友彦, 今井絵理子, 原田裕三子, 鈴木将史, 藤内玄規, 勝野雅央. 唾液メラトニン測定によるレム睡眠行動異常症におけるメラトニン分泌異常の検出. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019

中村友彦, 鈴木将史, 上田美紀, 今井絵里子, 勝野雅央. 唾液メラトニン測定によるパーキンソン病の睡眠障害の検出. 日本臨床検査医学会第 58 回東海・北陸支部総会. 2019

Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Imai E, Tohnai G, Katsuno M. Association of impaired melatonin secretion with sleep disturbance in multiple system atrophy. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2018

中村友彦, 今井絵理子, 上田美紀, 鈴木将史, 藤内玄規, 勝野雅央. 多系統萎縮症における睡眠障害におけるメラトニン分泌異常の関与の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018

中村友彦, 鈴木将史, 上田美紀, 今井絵里子, 勝野雅央. パーキンソン病と多系統萎縮症における起立時心応答反応の差異の検討. 第 12 回日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDSJ) コンgress. 2018

Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Imai E, Tohnai G, Katsuno M. Association of impaired melatonin secretion with sleep disturbance in Parkinson ' s disease. MDS 2017 International Congress. 2017

Nakamura T, Imai E, Ueda M, Suzuki M, Tohnai G, Katsuno M. Association of impaired melatonin secretion with sleep disturbance in Parkinson ' s disease. XXIII World Congress of Neurology WCN2017. 2017

Nakamura T, Imai E, Ueda M, Suzuki M, Tohnai G, Katsuno M. Association of impaired melatonin secretion with sleep disturbance in Parkinson ' s disease. International

Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2017. 2017

中村 友彦, 鈴木 将史, 上田 美紀, 今井 絵里子, 勝野雅央. パーキンソン病の睡眠障害におけるメラトニン分泌異常の関与. 第 11 回パーキンソン病運動障害疾患コンgres. 2017

鈴木将史, 中村友彦, 上田美紀, 岡田暁典, 長谷川聖, 平山正昭, 勝野雅央. パーキンソン病の睡眠障害とメラトニン分泌の関連についての検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：渡辺 宏久

ローマ字氏名：(WATANABE, hirohisa)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：脳とこころの研究センター

職名：特任教授

研究者番号 (8 桁)：10378177

研究分担者氏名：平山 正昭

ローマ字氏名：(HIRAYAMA, masaaki)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科 (保健)

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：30283435

研究分担者氏名：勝野 雅央

ローマ字氏名：(KATSUNO, masahisa)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：50402566

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。