

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09805

研究課題名(和文)多系統萎縮症における低尿酸血症による病態解明

研究課題名(英文)Study of pathogenesis caused by hypouricemia in multiple system atrophy

研究代表者

児矢野 繁 (KOYANO, Shigeru)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：50315818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経疾患と尿酸値との関係は以前から神経疾患で報告されてきた。特に病態に酸化ストレスの関与がある疾患では、抗酸化作用をもつ尿酸の低値が病態機序に関連している可能性がある。本研究では多系統萎縮症(MSA)における尿酸の関与を臨床学的、病理学的側面から解析した。MSA患者160例を対象として解析を行い、血清および髄液尿酸値と各種臨床データの関連性を検討した結果、MSA患者で尿酸値が高い方が病期の進行が遅いことが示された。MSAの神経病理学的検討から病変と尿酸、尿酸トランスポーター関連蛋白および酸化ストレス蛋白の関連性が明らかになり、酸化ストレスがその機序に関連していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じ、活性酸素に関わる神経疾患である多系統萎縮症が低尿酸血症による抗酸化作用の低下によって病態形成に係わることを明らかにすることは極めて重要な意義を持ち、これまで明らかにされなかった多系統萎縮症の病態解明へ一歩になるとともに、他の活性酸素が関連する神経疾患の共通の病態解明への手がかりになることが予想される。さらに、病態に尿酸トランスポーターが関与していることを利用すれば、多系統萎縮症の新規治療法開発への希望につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The relationship between neurological diseases and uric acid levels has been reported. Especially for diseases associated with oxidative stress, low levels of uric acid, which has an antioxidant effect, may be associated with the pathogenesis. Multiple system atrophy(MSA) is a disease whose pathological mechanism is associated with oxidative stress. In this study, we analyzed the involvement of uric acid in MSA from a clinical and pathological perspective. Examination of the relationship between serum and cerebrospinal fluid uric acid levels and various clinical data showed that the higher the uric acid level, the slower the progression of the disease. From a neuropathological study, uric acid immunoreactivity was weak in general part in brain of MSA. By contrast, dityrosine immunoreactivity in MSA was prominently observed in neurons, glia are related to the pathological lesions of MSA. These observations suggest the relevance of tyrosine oxidative stress in the pathomechanism of MSA.

研究分野：神経内科

キーワード：多系統萎縮症 尿酸 酸化ストレス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

活性酸素による神経細胞障害が推定されているパーキンソン病やアルツハイマー病、多発性硬化症などでは、血清尿酸値の低いことがこれらの神経疾患の危険因子の一つと考えられている (Scot GS et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005). 神経疾患に共通している低尿酸血症の原因についてはその大半が腎性の低尿酸血症によるとされている。尿酸は細胞膜を通過する際、トランスポーターにより輸送されており、このトランスポーターが尿酸の動態や排泄能に大きく関与している。今までにゲノムワイド連鎖解析や全ゲノム関連解析により、種々の尿酸トランスポーターが同定されている。このように酸化ストレスの関連が指摘される神経疾患において尿酸の病態への関与は注目すべき点であり、脊髄小脳変性症の中でも特に多系統萎縮症については同様に尿酸との関連性が報告されている (Chen D et al. *Front Cell Neurosci* 2015, Lee JE et al. *Mov Disord* 2011). さらに家族歴のある多系統萎縮症では *COQ2* 遺伝子に病原性変異が、存在し、これにより ATP 産生低下や酸化ストレスに対する脆弱性を増すことが病態機序として想定されている (Mitsui J et al. *N Eng J Med* 2013).

### 2. 研究の目的

神経疾患と尿酸値との関係は以前から疫学的にパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などについて報告されてきた。特に病態に酸化ストレスの関与が指摘される疾患については、抗酸化作用をもつ尿酸が低値であることが病態機序に関連している可能性があると考えられている。神経疾患の中で多系統萎縮症や遺伝性の脊髄小脳変性症も病態に酸化ストレスの関連が指摘される疾患である。そこで、本研究では多系統萎縮症における尿酸の関与を臨床学的、病理学的側面から多面的に解析し、さらに病型別および他の疾患との比較検討をおこなうことでその病態を明らかにし、治療標的分子を同定することを目的とする。

### 3. 研究の方法

多系統萎縮症の患者において血清尿酸値が正常および他の神経疾患と比較して、低下していることを確認し、尿酸値の程度別に病型、発症年齢、臨床所見、罹病期間、予後などとの相関を解析することによって、多系統萎縮症と血清尿酸値の臨床的関連性を証明する。神経病理学的には尿酸および酸化ストレス蛋白の脳内分布を観察し、多系統萎縮症の病変分布との関連や  $\alpha$ -synuclein 陽性グリア細胞内嗜銀性封入体内への発現状態などを免疫組織化学的解析により明らかにする。

#### (1) 多系統萎縮症と尿酸の関連性の臨床学的解明

多系統萎縮症の診断基準を満たす患者 163 例 (男 84 例、女 79 例)、発症年齢 46-96 歳 (平均 70 歳) 経過 1-23 年 (平均 5.9 年) 病型別には MSA-C100 例、MSA-P63 例を対象として解析を行う。これらの症例の血清の尿酸値および髄液尿酸値と各種臨床データの関連性を検討し、さらに比較のため疾患対照群においても解析を行う。

(1-1) 多系統萎縮症における血清尿酸値を正常と比較する。

(1-2) 多系統萎縮症の中で MSA-P や MSA-C といった病型別の尿酸値の相違を比較検討する。

(1-3) 多系統萎縮症の中で血清尿酸値と発症年齢、臨床所見、罹病期間、予後との相関を解析する。

#### (2) 多系統萎縮症における尿酸および尿酸トランスポーター関連蛋白の病変分布の解明

我々は、多系統萎縮症の診断基準を満たす患者の剖検脳 40 例 (MSA-C: 22 例、MSA-P: 18 例) を有していることから、尿酸および尿酸トランスポーターの発現部位の分布を調べる。

(2-1) 多系統萎縮症患者の尿酸の脳内分布を免疫組織化学的に検討する。多系統萎縮症の病変部位 (小脳、橋、被殻) では活性酸素のスカルベンジャーとしての機能を持つ尿酸の濃度の低下が予想されるため、発現が低下している可能性がある。さらに活性酸素が尿酸低下部位に発現して

(2-2) 酸化ストレス蛋白の脳内分布を免疫組織化学的に観察する。多系統萎縮症の病変部位 (小脳、橋、被殻) における発現を確認

### 4. 研究成果

#### (1) 多系統萎縮症と尿酸の関連性の臨床学的解

##### MSA における血清尿酸値の分布

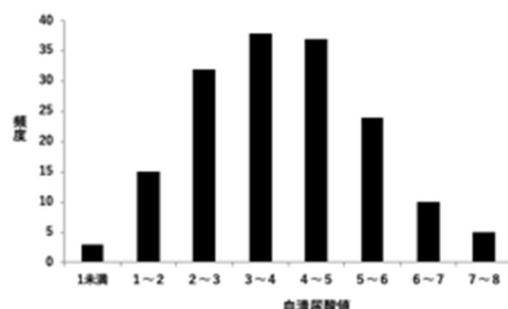


図 1: MSA における血清尿酸値の分布

(1-1) MSA における血清尿酸値を正常との比較  
多系統萎縮症の血清尿酸値は 163 例中 50 例 (30%) で低値を示した。血清尿酸値が 2mg/dl 以下は 18 例 (11%) であり、これは一般健常人 (0.2-0.7%)、入院患者 (0.7-1%) と比較して高い頻度であった。(図 1)

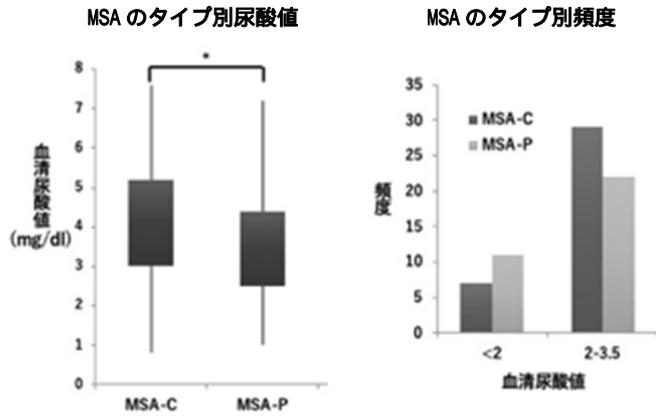


図2：MSAタイプ別尿酸値および頻度(1-2) MSAにおける病型別の尿酸値の比較  
病型別にはMSA-Pの尿酸値はMSA-Cより低値であり、頻度でも尿酸値の低いMSA-Pが多い傾向にあった。(図2)

図3：MSAの経過年数とUA値、MSAのUMSARS-SとUA値

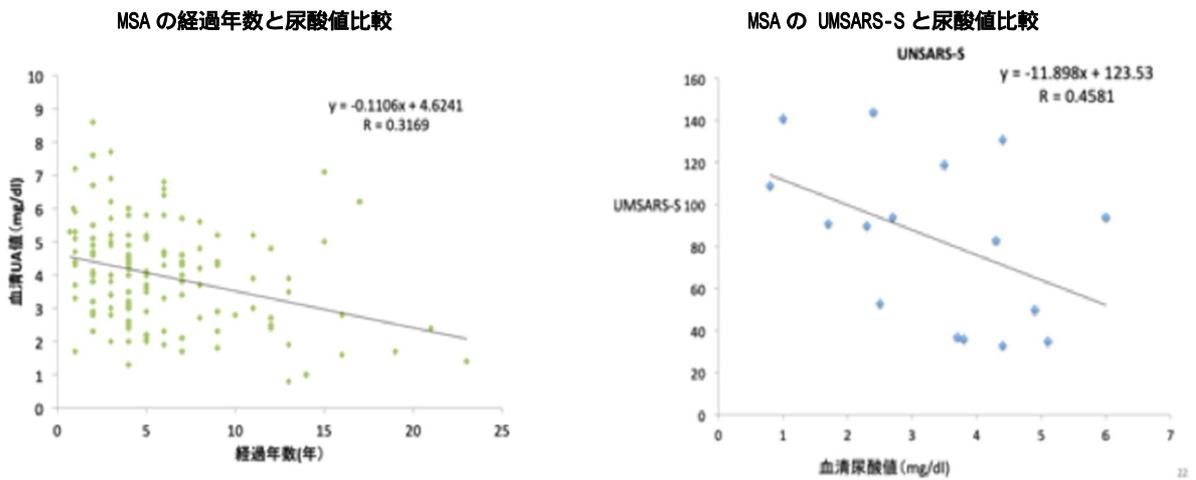
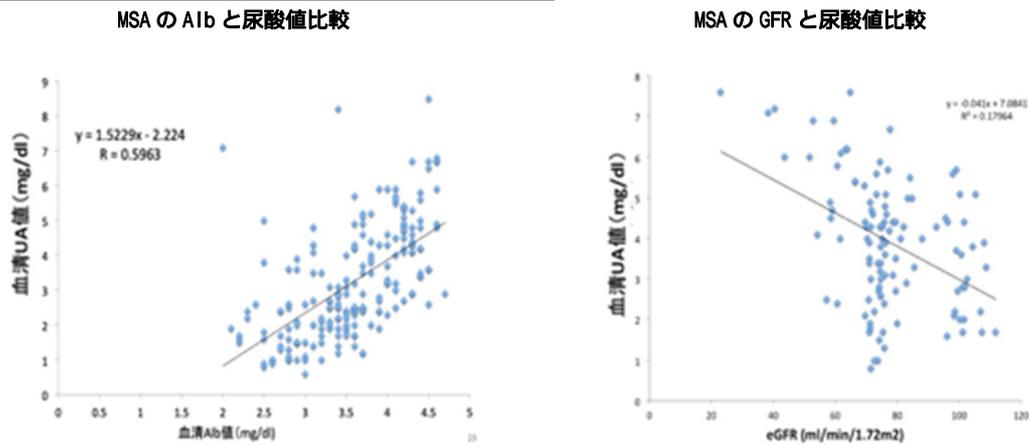


図4：MSAのA1b値とUA値、MSAのeGFRとUA値



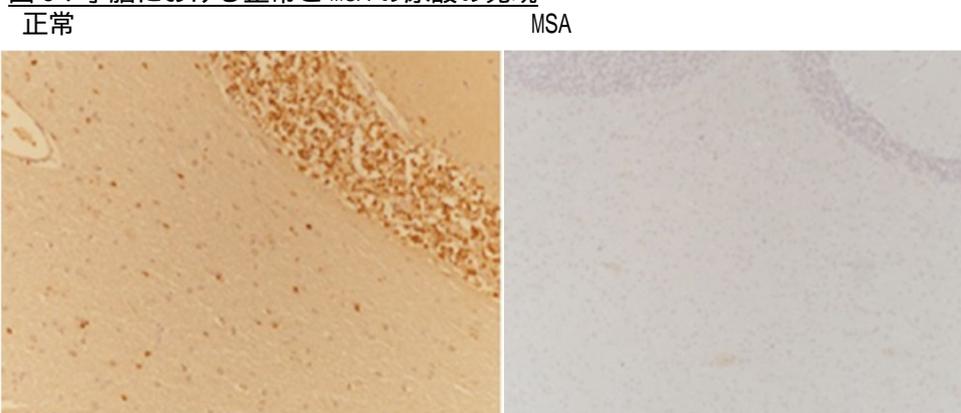
(1-3)MSAにおける血清尿酸値と発症年齢，臨床所見，罹病期間，予後との相関  
血清尿酸値はA1b濃度との相関，経過の長さ，障害の程度，eGFR値との逆相関が認められた。  
血清尿酸値が低値であった症例では尿酸排泄率の上昇が認められていた。(図3，4)

(2) 多系統萎縮症における尿酸および酸化ストレス蛋白の病変分布の解明

(2-1)多系統萎縮症患者の尿酸の脳内分布(図5)

尿酸の免疫反応性はMSA脳的全領域で弱く、正常脳と比較するとMSAは尿酸の発現が少ない。

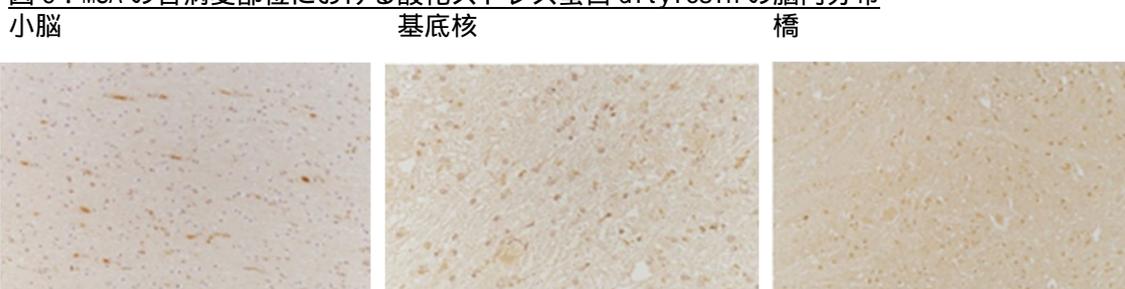
図 5 . 小脳における正常と MSA の尿酸の発現



(2-2) 酸化ストレス蛋白の脳内分布 (図 6)

酸化ストレス蛋白である dityrosine の免疫反応性は、MSA の病変に一致した部位である小脳、中脳、橋、大脳皮質、および被殻を含む大脳基底核のニューロン、グリア、血管周囲領域で顕著に発現を認めた。

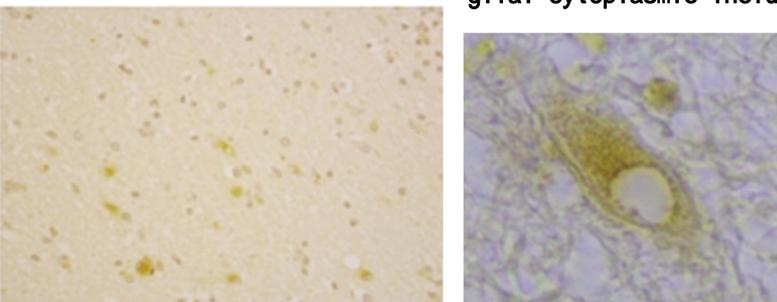
図 6 . MSA の各病変部位における酸化ストレス蛋白 dityrosin の脳内分布



小脳の一部に酸化ストレス蛋白である dityrosine が神経細胞質封入体およびグリア細胞質封入体に発現しているのが確認された。(図 7)

図 7 . MSA の小脳における酸化ストレス蛋白 dityrosin の発現

glial cytoplasmic inclusion



(3) 考察

MSA の血清・髄液の尿酸値が低いことに加えて MSA の脳病変における尿酸の染色が正常脳よりも低いのは、尿酸の機能が脳内でも低下していることを示唆している可能性があり、これは抗酸化作用が MSA で低下している可能性があることを意味する。酸化ストレス蛋白である dityrosine の免疫反応性は、MSA の病変である小脳、中脳、橋、髄質、および被殻を含む大脳基底核のニューロン、グリア、血管周囲領域で顕著に観察され、神経細胞質封入体およびグリア細胞質封入体に発現したことは、酸化ストレスによって誘発された dityrosine の存在が、MSA における  $\alpha$ -シヌクレインの構築と毒性に重要な役割を果たしている可能性がある。

(4) 結論

今回の研究の結果は MSA の病理メカニズムには抗酸化作用の低下および酸化ストレス蛋白が関与していることを示唆するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Koyano S, Tada M, Hashiguchi S, Doi H, Tanaka F
2. 発表標題 Oxidative stress and uric acid are associated with pathomechanism of multiple system atrophy.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 章景  (Tanaka Fumiaki)  (30378012)	横浜市立大学・医学研究科・教授    (22701)	
研究分担者	多田 美紀子  (Tada Mikiko)  (30722467)	横浜市立大学・医学部・助教    (22701)	