

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22864

研究課題名（和文）ポリアミンはパーキンソン症状を呈する神経変性疾患のバイオマーカーとして有用か？

研究課題名（英文）Are polyamines useful as biomarkers for neurodegenerative diseases with Parkinsonism?

研究代表者

三宅 善嗣（Miyake, Zenshi）

筑波大学・医学医療系・客員研究員

研究者番号：50463584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,100,000 円

研究成果の概要（和文）：進行性核上性麻痺の患者1名、筋萎縮性側索硬化症の患者1名より尿採取を行い、ガスクロマトグラフィー質量分析でのポリアミン解析を行った。前者では、尿中ポリアミンは測定感度以下であった。一方、後者ではポリアミンのうち、スベルミンが微量同定された。また、ポリアミン以外の代謝産物に関しても、前者ではジカルボン酸、後者ではシュウ酸が高値といった副次的な上昇も得られた。本研究期間中には、残念ながら2名の患者からしか尿採取の承諾を得ることができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、各神経変性疾患患者において採取が比較的容易な尿中のポリアミンをガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MSMS）で測定して疾患毎のプロファイリングを行うことで、各疾患の鑑別に有用なポリアミンを見出し、将来的には臨床現場での診断に寄与することが期待できると考える。また、GC/MSMSでは微量有機酸の増減まで測定可能であることから、ポリアミン以外の新規診断バイオマーカーの発見や疾患の予後予測に有用なマーカーの発見にもつながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：We collected urine samples from one patient with progressive supranuclear palsy and one with amyotrophic lateral sclerosis, and performed polyamine analysis with gas chromatography mass spectrometry. In the former patient, urinary polyamines were below the detection sensitivity. On the other hand, in the latter, a trace amount of spermine was identified. Regarding metabolites other than polyamines, high levels of dicarboxylic acid in the former and oxalic acid in the latter were also obtained. Unfortunately, we were able to obtain consent to collect from only two patients during this study.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：パーキンソン症状 尿中ポリアミン ガスクロマトグラフィー質量分析

## 1．研究開始当初の背景

パーキンソン症状を来す神経変性疾患の初期診断を行う場合、画像検査で各疾患の特徴とされる局所の脳萎縮や核医学検査上の変化を認めない症例が少なからず存在し、臨床現場では常に診断と治療計画の策定に難渋している。特にパーキンソン病（PD）はアルツハイマー病に次いで患者数の多い神経変性疾患でありながら、未だ簡便に測定することが可能な生化学マーカーの確立には至っていない。

近年、生体ポリアミンの一種であるスペルミンがPD患者の血中で減少する一方で、その代謝産物であるスペルミジンが増加することが報告された（Saiki et al. Ann Neurol 2019）。蛋白質に比べると分子量は小さく、臨床現場での測定には適した物質候補の1つであると思われたが、他の神経変性疾患におけるポリアミンの動態、抗PD薬等の治療介入による血中・尿中動態の変化に関しては不明であり、神経変性疾患におけるポリアミンのプロファイリングが必要である。

## 2．研究の目的

本研究では、上記神経変性疾患における血中・尿中ポリアミンの疾患特異的バイオマーカーとしての可能性を検討するため、以下の事項を明らかにしていく。

健常者と比較して、パーキンソン症状を来す神経変性疾患における血中・尿中ポリアミンのパターンはどのように異なっているのか

神経変性疾患患者においてポリアミンは症状進行とともにどのように推移するか

薬物療法により神経変性疾患患者のポリアミン動態はどのように変化するか

## 3．研究の方法

各神経変性疾患における血中・尿中ポリアミンのプロファイリング

健常者および筑波大学附属病院、茨城県立医療大学付属病院でPD、多系統萎縮症（MSA）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質規定各症候群（CBS）と診断された患者の同意を得て血清・尿の主要ポリアミンであるブトレシン、スペルミジン、スペルミンの半定量をガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MSMS）を用いて行う。

神経変性疾患におけるポリアミンの年次推移の解析

で疾患の鑑別に有用と判断した血中あるいは尿中ポリアミンに関して、半年～1年毎に検体採取を行って臨床症状の推移とポリアミン量の変化を確認する。

薬物治療導入前後におけるポリアミンの変化の解析

PDではレボドパ製剤やドパミンアゴニスト投与が症状改善に有効であるが、MSAやPSP、CBSでは効果に乏しい。そこで、これらの疾患を有する患者で薬物治療導入前後のポリアミン、血中ドパミン測定を行い、治療前後での変化を確認する。

## 4．研究成果

「パーキンソン症状を呈する患者の鑑別診断における血中・尿中ポリアミン測定の有用性の検討」という研究課題名で令和2年度中にまず茨城県立医療大学倫理委員会に申請を行い、承認された。茨城県立医療大学附属病院に通院中の患者2名より研究目的での尿採取の承諾を得た。

め、GC/MSMS でポリアミン解析を行った。1 名は PSP の患者であり、尿中ポリアミンは測定感度以下であった。もう 1 名は筋萎縮性側索硬化症の患者であり、ポリアミンのうち微量のスペルミンが測定された。また、ポリアミン以外の代謝産物に関しても、前者ではジカルボン酸、後者ではシュウ酸が高値であることが明らかになった。しかし、令和 2 年 1 月以降の新型コロナウイルスの感染拡大による患者の病院受診控えと申請者の主たる勤務機関の変更に伴い、その後は思うように研究協力者を獲得することはできず、本研究終了時点で上記 2 名分の解析を行うにとどまった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------