

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18590563

研究課題名 (和文) パーキンソン病発症に関する栄養学的要因の日本中国共同研究

研究課題名 (英文) The Japan-China joint research of nutritional survey concerning to Parkinson's disease

研究代表者

福島 哲仁 (FUKUSHIMA TETSUHIRO)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90208942

研究成果の概要：中国でパーキンソン病の要因を探る患者対照研究を行った。血中マンガンと血清鉄レベルは、パーキンソン病患者において有意に高かった。血清銅と亜鉛、各金属の食物からの摂取量、血清ビタミン E と B12、各種ビタミン摂取量、各種アミノ酸摂取量の比較では有意な差は認められなかった。血中マンガンおよび鉄の濃度上昇は、飲料水あるいは大気汚染の影響も考えられ、パーキンソン病発症と関係していることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	0	1,000,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	750,000	4,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：パーキンソン病、血中重金属、栄養調査、患者対照研究、ナイアシン代謝

1. 研究開始当初の背景

双子の研究により、高齢で発症するパーキンソン病への遺伝的関与は少ないことが知られている。一方 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) が、人工的にパーキンソン病発症を引き起こすことが発見されて以来、自然界の MPTP 類似物質の探索が精力的に行われてきた。しかし、パーキンソン病の有病率は難病としては極めて高く、先進諸国では、今や高齢者に普通に見られる「老

人病」の一種と考える方が適切と思われるくらい多い疾患である。特殊な化学物質ではなく、だれもが曝露する可能性のあるごくありふれたものに原因を求めるといった発想の転換が必要であろう。

我々は、動物実験において、ニコチンアミドが体内でメチル化されて産生される 1-methylnicotinamide (MNA) が、脳内のミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 complex I を介してラジカルを産生し、ミトコンドリアを傷害

すること、また、ラットの中脳黒質に微量の MNA を注入すると、線条体のドーパミン含有量が低下することを明らかにし、生体内における MNA の神経毒性を追求してきた。一方、日本と中国において、ナイアシン低摂取地域では、パーキンソン病の有病率や年齢調整死亡率が低いということを記述疫学によって浮かび上がらせてきた。これらの結果から、「ナイアシンの豊富な摂取と、それをメチル化する代謝の亢進がパーキンソン病発症に関与しているのではないか」という仮説をたてることができる。またこの仮説を逆に言えば、「ペラグラを発症する状態、すなわちナイアシン欠乏状態ではパーキンソン病になりにくい」ということにもなり、日本と比べてナイアシン摂取量もパーキンソン病有病率も低い中国との比較研究によって、さらにこの仮説に迫れるものと考えた。

人間の生活と病気との関係を考えてみると、ある疾患を減らす生活様式が新たな疾患を生み出すという歴史を繰り返してきたといっても過言ではない。本研究は、その視点に立って、ペラグラ（ナイアシン欠乏症）を引き起こすような栄養状態が改善され、文明病であるパーキンソン病が増加したのではないかと仮説を検証するものである。本研究を通じて、パーキンソン病の予防のみならず、文明病たる生活習慣病の予防について検討していく上でも重要な栄養学的視点が提供できると考えた。

2. 研究の目的

我々は、パーキンソン病の発症要因としてビタミンの一種であるナイアシン（ニコチンアミドとニコチン酸の総称）に注目しており、ナイアシンの摂取並びに体内での代謝（メチル化）とパーキンソン病との関連を患者対照研究にて追求しようと考えた。1991年に Wang らが報告した中国全土におけるパーキンソン病有病率は、人口 10 万人あたり 14.6 人であり、先進諸国と比較して当時としても極めて低い値であった。一方、日本も比較的低い有病率であることが指摘されているが、それでも人口 10 万人あたり 100 人前後といわれている。パーキンソン病の診断基準を統一化し、日本との比較を通じて中国において極端に有病率が低い栄養学的原因を明らかにし、パーキンソン病の予防に結び付けたいと考えた。

3. 研究の方法

(1) 対象者

本研究を行った中国湖北襄樊市第一人民医院の背景人口は約 400 万人であり、パーキンソン病患者の数も十分確保できる。対象者は中国湖北省襄樊市第一人民医院にてパーキンソン病と診断されて 3 年以内の患者と性

及び年齢を一致させたコントロール（頭痛、めまいなどで同医療機関を受診した患者）それぞれ 70 人（男性 39 人、女性 31 人；平均年齢 63.9 ± 10.3 歳）である。

(2) 方法

パーキンソン病は、the criteria of the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank に基づき診断した。パーキンソン病患者およびその対照者はすべて神経内科専門医によって診察され、2 次性のパーキンソン症候群および神経学的な問題を除外するために CT 検査を行った。すべての対象者からインフォームド・コンセントを得て調査を行った。すべての研究プロトコルは福島県立医科大学の倫理委員会によって承認された。

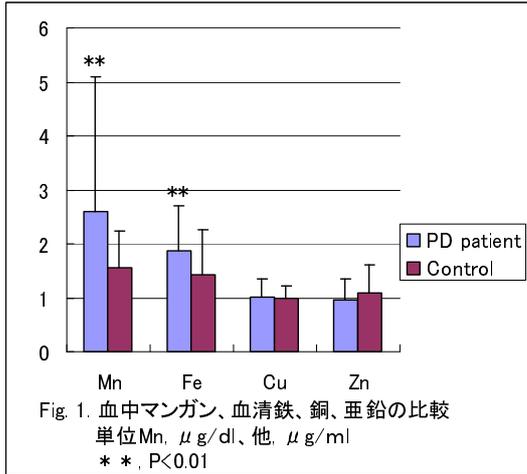
調査は、訓練された調査員によって対象者とその家族に対し行われ、情報は、面接インタビューにより得た。対象者からは、パーキンソン病と診断される前の食習慣などを聞き取った。また、重金属やその他の関係のある栄養素の摂取量は 1 週間あたりの食物摂取頻度による栄養調査から計算した。また、性、年齢、身長、体重、居住地、身体的仕事量、教育歴、年収および暖房器具、喫煙および殺虫剤接触経験などを詳細に尋ねた。アンケートは、①一般的な情報、②乳製品、③飲料およびアルコール飲料、④デザート、⑤フルーツ、⑥主食（米など）、⑦肉・魚・卵、⑧野菜、⑨香辛料、ソース、⑩野菜油、⑪動物性油の 11 のカテゴリーで構成された。

血液サンプルは午前朝食の前に集められ、マンガン、鉄、銅、亜鉛、ビタミン E およびビタミン B12 の濃度を測定した。血清銅、鉄、亜鉛は Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry によって測定した。全血マンガンは Atomic Absorption Spectrometer により測定した。血清ビタミン E およびビタミン B12 は高速液体クロマトグラフィーおよび Microparticle Enzyme Immunoassay にそれぞれ測定した。

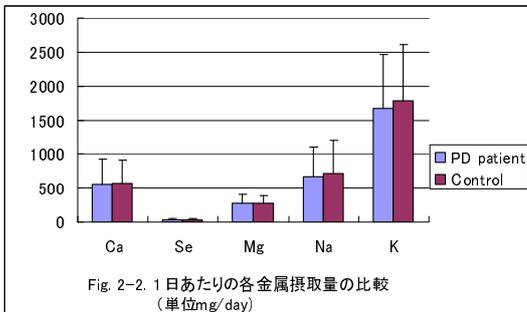
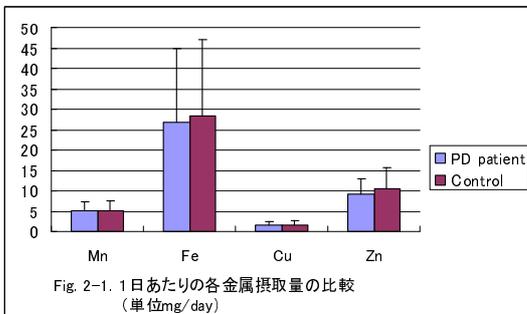
4. 研究成果

一般的な情報から特記すべき結果は得られなかった。

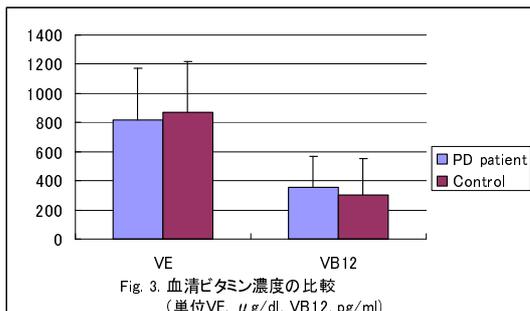
パーキンソン病患者のマンガンの血中濃度、鉄、銅および亜鉛の血清濃度は、それぞれ $2.60 \pm 2.50 \mu\text{g/dl}$ 、 $1.86 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.02 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ および $0.96 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。コントロールは、 $1.57 \pm 0.66 \mu\text{g/dl}$ 、 $1.44 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.00 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ および $1.10 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ であった。血中マンガンおよび血清鉄のレベルは、コントロールよりパーキンソン病患者において有意に高かった (Fig.1)。



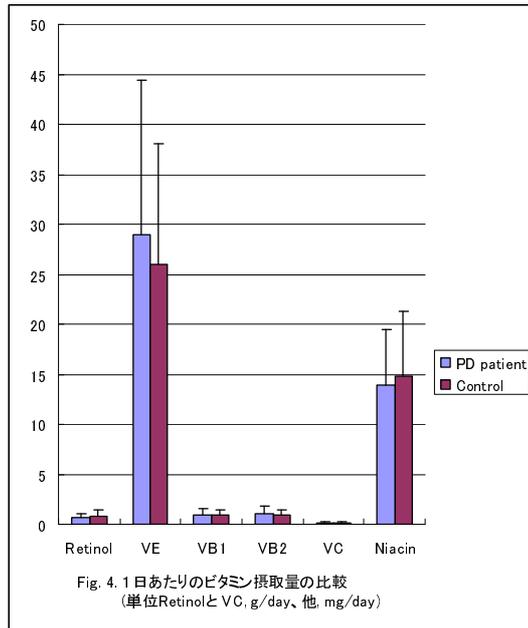
グループ間の各金属の食物からの摂取量では差は認められなかった (Fig.2)。



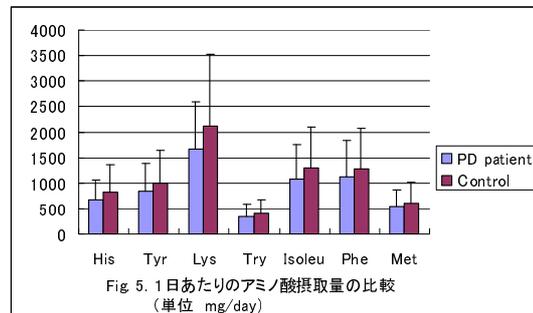
また、パーキンソン病患者の血清ビタミン E、ビタミン B12 は、それぞれ 815.9 ± 354.1 μg/dl、352.3 ± 215.7 pg/ml、コントロールは、それぞれ 873.7 ± 346.9 μg/dl、305.3 ± 245.2 pg/ml で有意な差はなかった (Fig.3)。



グループ間の各ビタミン摂取量は、レチノール、ビタミン E、B1、B2、C、ナイアシンとも有意な差は認められなかった (Fig.4)。



トリプトファンを初め、アミノ酸摂取の比較でも、有意な差は認められなかった (Fig.5)。



血中のマンガンおよび鉄の濃度上昇は、飲料水あるいは大気汚染の影響も考えられ、パーキンソン病の病因に関係している可能性が示唆された。

以上の結果から、日常生活において血中マンガンおよび鉄の上昇を引き起こす要因が存在することが予想され、これを明らかにすることでパーキンソン病発症の原因を部分的に説明することが可能となるものと思われる。今後対象地域においてさらに飲料水、大気汚染、食品汚染等の状態を調査し、パーキンソン病の予防に向けて研究を積み重ねていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

① Tetsuhito Fukushima, The relationship between serum levels of heavy metals and Parkinson's disease in China. 米国公衆衛生学会, 2008 年 10 月 26 日, サンディエゴ, USA.

② Tetsuhito Fukushima, Nicotinamide methylation in striatum neuronal cells relating to Parkinson's disease. 41st IUPAC World Chemistry Congress, Chemistry Protecting Health, Natural Environment and Cultural Heritage, 2007 年 8 月 9 日, トリノ, イタリア.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島 哲仁 (FUKUSHIMA TETSUHITO)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90208942

(2) 研究分担者

神田 秀幸 (KANDA HIDEYUKI)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80294370

(3) 連携研究者

なし

研究協力者

譚 曉東 (TAN XIAODONG)

武漢大学・公共衛生学院・教授

捨 濂鏢 (ZHANG JUNJIANG)

武漢大学・医学院・教授

罗 韵文 (LUO YUNWEN)

中国湖北襄樊市第一人民医院・教授