

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15474

研究課題名（和文）「睡眠の質」の改善を通じたパーキンソン病の病態制御法の解明

研究課題名（英文）Regulating the pathogenesis of Parkinson's disease through improvement of sleep quality

研究代表者

皆川 栄子（Minakawa, Eiko）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・リサーチフェロー

研究者番号：20726252

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：「睡眠の質の低下」はアルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患においてしばしば出現する症状である。この「睡眠の質の低下」は従来、睡眠・覚醒や概日リズムを制御する脳部位に神経変性が波及したために出現すると考えられてきた。一方われわれは「睡眠の質の低下が神経変性を増悪させる」という従来とは逆の仮説にもとづき研究を進めてきた。本研究を通じて「睡眠の質」がパーキンソン病の病態に寄与する非遺伝要因であり新規治療標的の候補である可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は社会の高齢化に伴い患者数が増加しているが、発症や進行を抑制しうる根本的治療法が存在せず、さらなる病態解明と治療法開発は喫緊の課題である。本研究では従来の理解とは逆に「睡眠の質の低下」がパーキンソン病の病態を修飾する機構に着目した。このような新たな視点からの研究を通じて、睡眠の質の向上により神経変性疾患の発症と進展を抑止しうる画期的な治療法の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）："Impaired sleep quality" is a common symptom of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. "Impaired sleep quality" was conventionally thought to be caused by neurodegeneration in the brain regions that control sleep-wake and/or circadian rhythms. In contrast, we have been studying the opposite hypothesis that impaired sleep quality exacerbates neurodegeneration. Through this study, we found that sleep quality may be a non-genetic factor that contributes to the pathogenesis of Parkinson's disease, which could also serve as a candidate for a novel therapeutic target.

研究分野：脳神経内科学、病態神経科学

キーワード：パーキンソン病 睡眠の質 中途覚醒 -シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患は、社会の高齢化に伴い患者数が増加している。神経変性疾患の病態研究は過去約 30 年間の分子遺伝学的アプローチにより飛躍的に進んだが、発症や進行を抑制しうる根本的治療法がまだ存在しないことから、さらなる病態解明と治療法開発は喫緊の課題である。

神経変性疾患患者の剖検脳では、AD におけるアミロイド (A β) やタウ、PD における α -シヌクレイン (α -Syn) などの蛋白質が凝集・蓄積した病理像が観察される。これらの病理像の背景には「異常な構造を持った蛋白質が適切に除去されず蓄積し、神経細胞の機能不全や変性を引き起こす」という、さまざまな神経変性疾患に共通する病態が存在する。遺伝性神経変性疾患では主に遺伝要因が病態に寄与するが、患者の 9 割以上を占める孤発性神経変性疾患では遺伝要因と非遺伝要因が複合的に病態に寄与する。このうち遺伝要因については遺伝子解析技術の飛躍的な進展に伴って研究が進んでいるが、非遺伝要因については、神経変性疾患の病態への関与を示唆する基礎研究や疫学研究は多いものの、その詳細な機構については未知の点が多く残されている。

われわれは孤発性神経変性疾患の病態に寄与する非遺伝要因の一つとして「睡眠の質の低下」(中途覚醒の増加・深いノンレム睡眠の減少)に着目している。臨床的には AD や PD をはじめとする神経変性疾患患者の多くがしばしば疾患早期から「睡眠の質の低下」を呈する。この「睡眠の質の低下」は従来、睡眠 覚醒や概日リズムを制御する脳部位に神経変性が波及したために出現すると考えられてきた。一方われわれは「睡眠の質の低下が神経変性を増悪させる」という従来とは逆の仮説にもとづき、これまでに「睡眠の質の低下」が AD モデルマウス脳の A β 病理を悪化させること、ならびに中途覚醒の回数と A β 病理の重症度が相関することを明らかにしてきた。しかし、AD と同様に「異常な構造を持った蛋白質が適切に除去されず蓄積し、神経細胞の機能不全や変性を引き起こす」という背景病態を持つ PD 病態に対する「睡眠の質の低下」の寄与の有無は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では孤発性 PD の病態に寄与する新たな非遺伝要因の候補としての睡眠に着目し、PD 患者にしばしば合併する「睡眠の質の低下」が PD 病態を修飾するのか否かを明らかにすることを目的とする。PD 患者の「睡眠の質の低下」は、従来、睡眠 覚醒や概日リズムを制御する脳部位に PD 病態が波及して生じると考えられてきたが、本研究では従来理解とは逆に、「睡眠の質の低下」が PD 病態を修飾する可能性に着目する。このような新たな視点からの研究アプローチを通じて、睡眠の質の向上により PD をはじめとする孤発性神経変性疾患の発症と進展を抑制しうる、画期的な治療法の開発をめざす。

3. 研究の方法

特許出願を行う可能性があるため一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある。このため公表可能な範囲で研究成果報告書を作成・提出し、後日再提出する。

4. 研究成果

特許出願を行う可能性があるため一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある。このため公表可能な範囲で研究成果報告書を作成・提出し、後日再提出する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆	4. 巻 34
2. 論文標題 「睡眠の質の低下」と認知症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dementia Japan (日本認知症学会誌)	6. 最初と最後の頁 139-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 皆川 栄子	4. 巻 270
2. 論文標題 レビー小体病早期症状としてのレム睡眠行動障害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 639-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 皆川栄子, 齊藤勇二, 和田圭司	4. 巻 73
2. 論文標題 神経変性疾患の病態と睡眠にまつわる最近のトピックス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 国立医療学会誌 医療	6. 最初と最後の頁 479-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 皆川 栄子	4. 巻 154
2. 論文標題 「良質な睡眠」による神経変性疾患の病態制御の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学会誌	6. 最初と最後の頁 306-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.154.306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa EN, Wada K, Nagai Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Sleep Disturbance as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040803	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆.	4. 巻 33
2. 論文標題 神経変性疾患の新たな病態修飾因子としての睡眠	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1046-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 皆川栄子	4. 巻 33
2. 論文標題 睡眠負債と神経変性疾患の双方向的関係性 動物モデルによる検証をまじえて	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ストレス科学	6. 最初と最後の頁 65-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 皆川栄子	4. 巻 36
2. 論文標題 睡眠障害と認知症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 748-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 Dementia research from the perspective of sleep
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会, シンポジウム3S05「デジタルアプローチによる認知症の医学・生物学」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minakawa EN.
2. 発表標題 Why and how to study sleep in Parkinson's disease.
3. 学会等名 International Parkinson and Movement Disorder Society Asia-Oceania Section, Symposium for Young Neurologists and Emerging Researchers Grooming for Interaction and Excellence in Science (SYNERGIES) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minakawa EN, Yagihara H, Saitoh Y, Miyazaki M, Tsuru A, Suzuki M, Kamei Y, Ueda K, Wada K, Nagai Y.
2. 発表標題 Identification of cerebrospinal fluid proteins associated with impaired sleep quality in Parkinson's Disease
3. 学会等名 The 5th World Parkinson Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 認知症病態と「睡眠の質」の双方向的関係性
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会, シンポジウム14「睡眠障害と認知症」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 プロテオスタシスと睡眠 - 「良い眠り」による神経変性疾患の疾患修飾治療の可能性 -
3. 学会等名 第11回日本臨床睡眠医学会, イブニングセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 アルツハイマー病におけるアミロイド およびタウの蓄積と睡眠 - 覚醒
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会, シンポジウム13「精神神経疾患研究の突破口としての睡眠」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 Sleep abnormality as a potential target of disease-modifying therapy for neurodegenerative diseases
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 神経変性疾患と睡眠・覚醒の双方向的関係性
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会第48回日本神経精神薬理学会合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川栄子
2. 発表標題 神経変性疾患の病態修飾因子としての睡眠
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆.
2. 発表標題 「睡眠の質の低下」と認知症
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 皆川栄子 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 368
3. 書名 Annual Review 神経2020	

〔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
---------	---------