

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590691

研究課題名(和文)パーキンソン病の心血管自律神経障害のグレリンとレプチンの関与の解明と治療への展望

研究課題名(英文)Clarification of the involvement of leptin and ghrelin in cardiovascular dysautonomia and vision for treatment in Parkinson disease.

研究代表者

中村 友彦(NAKAMURA, TOMOHIKO)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00437039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病におけるレプチン、グレリンの自律神経障害の関与を検討した。ヘッドアップティルト試験での血圧低下とレプチン基礎値、活性型グレリン基礎値には有意な相関があり、低レプチンや高グレリンによる交感神経活動低下、末梢血管拡張が起立性低血圧と関与している可能性がある。ブドウ糖負荷ではグレリン濃度は有意に低下した。その変化率はブドウ糖負荷時の血圧変化と弱い負の相関がある傾向があり、血圧低下とグレリン変化率高値との関連性が示唆された。グレリンは食欲増進ホルモンで、ブドウ糖負荷でその分泌が低下すると考えられるが、食事性低血圧例では低下が乏しく、血管拡張作用が働いている可能性があることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the involvement of leptin and ghrelin in patients with Parkinson's disease. Decrease in systolic blood pressure during the head-up tilt test was associated with low concentration of basic value of leptin and high concentration of basic value of active ghrelin. Decreased activity of sympathetic nerves and vasodilating effects caused by low concentration of leptin and high concentration of active ghrelin may associates with orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Decrease in systolic blood pressure after glucose load was tend to be associated with percentage change of active ghrelin of the glucose load. Ghrelin is appetite stimulant hormone and is considered to decrease after glucose load. But in Parkinson's disease patients's with postprandial hypotension, this response is impaired and may result in vasodilation.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 起立性低血圧 食事性低血圧 グレリン レプチン

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病では30-60%に起立性低血圧を来すとされ、また食事性低血圧も多数例存在するとされており、その症状はめまい、頭痛、ふらつき、さらには転倒、失神などがあり、日常生活において重大な問題となっている。そのようななかで近年抗メタボリック作用を持つことから注目が集まっているペプチドホルモンの1つであるレプチンが食欲抑制作用のみならず、血圧上昇作用や自律神経活性化作用といった自律神経系に対する作用が明らかになりつつある。しかしパーキンソン病におけるレプチンの研究は、体重減少と関連を指摘したものととどまり、QOL低下の原因となっている起立性低血圧や心臓交感神経脱神経を中心とした自律神経障害に関する検討はなされていない。レプチンは起立時の血圧上昇にも関与すると考えられており、起立性低血圧を来すパーキンソン病ではレプチン分泌が障害されている可能性もある。さらにパーキンソン病は経過とともに血圧が低下する傾向があり、L-dopaなど薬剤の影響によるとされてきた。しかしレプチン低値が血圧低下に関与している可能性があり、検討が必須である。

レプチンと拮抗作用を持つグレリンもまた近年注目されているホルモンである。グレリンも自律神経の調節作用が報告されており、血圧、心拍や日内リズムなどを安定させ、さらには左室駆出力増加作用もあるとされる。パーキンソン病においては不適切なグレリン分泌により起立性低血圧や食事性低血圧、さらには自律神経の不安定化による易疲労性をも引き起こしている可能性もある。しかしパーキンソン病におけるグレリンの研究は、単に食後のグレリン分泌が低下したとする報告がなされているのみであり、食事性低血圧など自律神経系異常に関する検討は行われていない。

2. 研究の目的

パーキンソン病におけるレプチン、グレリンの心血管系自律神経障害に対する作用は全く未解明の状態である。パーキンソン病にしばしばみられる起立性低血圧、食事性低血圧についてこれらホルモンの分泌異常がその一因となっている可能性があり、その点を明らかにする。これらの点の解明によりパーキンソン病における心血管系自律神経異常がレプチン、グレリンのコントロールによって治療可能であるかといった点も明らかとなる。そのため本研究を行った。

3. 研究の方法

パーキンソン病と健常コントロールを対象とした。糖尿病、肝疾患、虚血性心疾患、

心筋症、うつ、高度肥満(BMI30以上)は除外し、50-80才を対象とした。

はじめにヘッドアップティルト試験を行い、グレリン(活性、非活性)、レプチンの採血をティルト前と60°で行う。さらに75gブドウ糖負荷を行い、1時間後にグレリン、レプチン採血を行う。ヘッドアップティルト試験中、ブドウ糖負荷中は血圧、脈拍の記録やインピーダンス法による心拍出量、末梢血管抵抗の測定も行う。また心電図CVR-R測定やノルアドレナリン負荷試験など他の自律神経検査も同時に施行する。レプチンはBMIと関連することが知られているが、性差のあるホルモンであるため、レプチンに関しては男女別で解析した。

さらにパーキンソン病においてはヤール重症度分類、OSIT-Jによる嗅覚機能、MMSE(mini mental state examination)、MIBG心筋シンチ、治療薬との関連性の分析なども行い、総合的な観点から自律神経機能障害と血中グレリン、レプチン濃度との関連性について解析を行う。

4. 研究成果

(1) 対象と患者背景

パーキンソン病51例、対照健常群17例に対し種々の比較検討を行った。下の表に示す通り年齢、血圧など両群で差はなかった。なお、男性、女性に分けた場合でもこれらの値に関して対照群との比較において有意差はなかった。

	PD群 (n = 51)	コントロール (n = 17)	p
年齢(才)	66.3±8.4	69.4±8.2	n.s.
男/女	25/26	10/7	n.s
罹病期間(年)	4.6±4.3		
BMI	21.0±3.1	21.1±2.5	n.s
SBP (mm Hg)	115±17	117±13	n.s
DBP (mm Hg)	75±11	77±13	n.s
心拍数(分)	69±12	68±11	n.s
心電図CVR-R	2.18±1.00	2.01 ± 0.92	n.s
嗅覚(OSIT-J)	4.4±2.1		
ヤール重症度	2.1±1.1		
L-dopa (mg)	218±208		
MMSE	27.9±2.1		
MIBG心筋シンチ H/M比(早期像)	1.93±0.57		
MIBG心筋シンチ H/M比(後期像)	1.66±0.67		

PD; パーキンソン病, BMI; body mass index, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, OSIT-J; Odor Stick Identification Test for

Japanese, MMSE; mini mental state examination.

(2) レプチン分析

安静時レプチン濃度と BMI

安静時レプチン濃度は男性でパーキンソン病 $1.8 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、コントロール $2.2 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ 、女性では各 $2.7 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ 、 $5.5 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ で差はなかった。図 1 に示す通り男女ともコントロール群、パーキンソン病群ともにレプチン濃度と BMI には有意な相関があった。

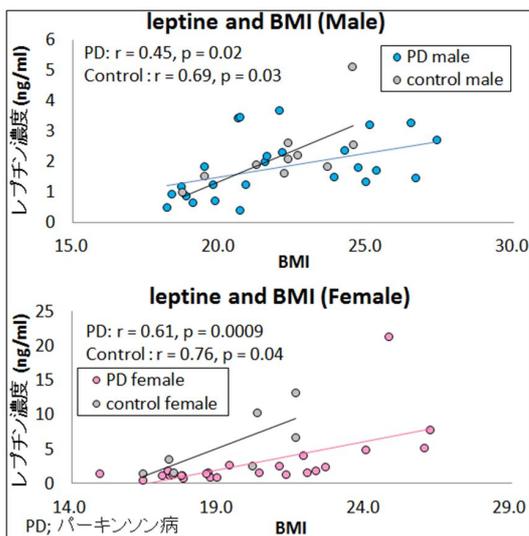


図 1. 安静時レプチン濃度と BMI との関連
 上段；男性におけるレプチン基礎値と BMI との関連。両群とも有意な相関を認める（コントロール群； $r = 0.69$ 、 $p = 0.027$ 、黒線、PD 群； $r = 0.45$ 、 $p = 0.02$ 、青線）。下段；女性におけるレプチン基礎値と BMI との関連。両群とも有意な相関を認める（コントロール群； $r = 0.76$ 、 $p = 0.04$ 、黒線、PD 群； $r = 0.61$ 、 $p = 0.0009$ 、赤線）。

ヘッドアップティルト試験とレプチン濃度との関連

ヘッドアップティルト試験でレプチン濃度は男性でパーキンソン病 $1.9 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ 、コントロール $2.3 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、女性では各 $3.0 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ 、 $5.0 \pm 4.0 \text{ ng/ml}$ となったが、その変化は有意ではなく、また両群との比較でも有意な差はなかった。レプチン濃度のティルト前後での変化率とティルト試験での収縮期血圧の変化にも明らかな関連はなかった。しかしパーキンソン病群でレプチン基礎値およびティルト 60° での濃度はヘッドアップティルト試験における血圧変化と有意な相関があった（図 2）。コントロール群ではこのような関連性はなく、パーキンソン病において低レプチン自体が、起立性低血圧の危険因子となる可能性があることが判明した。

またインピーダンス法により測定した心拍出量のティルト負荷前後での変化率とレプチン濃度の基礎値やティルト負荷でのそ

の変化率には明らかな関連はなかった。しかし全末梢血管抵抗のティルト前後での変化率とレプチン基礎値に関連性のある傾向がパーキンソン病の男性群で認め（ $r = 0.37$ 、 $p = 0.09$ ）低レプチン状態にあると起立負荷に対して末梢血管抵抗の増大を来しにくい可能性がある。

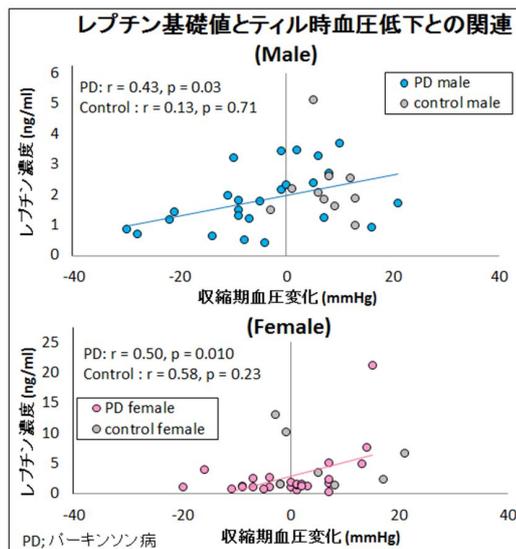


図 2. 安静時レプチン濃度とヘッドアップティルト試験における血圧変化との関連
 上段；男性におけるレプチン基礎値とティルト時の血圧変化との関連。PD 群において有意な相関を認める（ $r = 0.43$ 、 $p = 0.03$ 、青線）。下段；女性におけるレプチン基礎値とティルト時の血圧変化との関連。PD 群において有意な相関を認める（ $r = 0.50$ 、 $p = 0.010$ 、赤線）。

ブドウ糖負荷試験とレプチン濃度との関連

ブドウ糖負荷ではパーキンソン病の 7 例に食事性低血圧を認めた。負荷後のレプチン濃度はパーキンソン病 $1.7 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、コントロール $2.3 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、女性では各 $2.2 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$ 、 $2.3 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ となったが、その変化は基礎値と比較し有意ではなく、また両群との比較でも有意な差はなかった。またレプチン濃度やその変化率とブドウ糖負荷による血圧変動に明らかな関連性はなく、パーキンソン病の食事性低血圧の病態にレプチンは関与しないことが示唆された。

その他のパラメーターとレプチン濃度との関連

パーキンソン病群で男性においてレプチン濃度と年齢とも相関があったが（ $r = 0.39$ 、 $p = 0.049$ ）女性では相関はなかった。これは健康人における既報告と同様の結果であった。しかし罹病期間、l-dopa 服用量、血圧、脈拍、MIBG 心筋シンチ H/M 比、心電図 CVR-R、OSIT-J スコア、ヤール重症度、MMSE とレプ

チン濃度には関連はなかった。ノルアドレナリン負荷試験における血圧上昇とレプチン基礎値やティルト試験でのレプチン変化率とも関連はなかった。なお、低血圧を来しやすいとされる MAO-B 阻害薬については例数が少なく、解析できなかった。しかしながら、温熱閾値測定による解析では熱に対する顔面における痛覚閾値とレプチン基礎値にも相関がみられ、痛覚閾値の低下と低レプチンになんらかの関連性がある可能性が示唆され、今後の検討を要すると考えた。

(3) グレリン分析

安静時グレリン濃度と BMI

安静時の活性型グレリン濃度はパーキンソン病 $83.4 \pm 55.7 \text{ pg/ml}$ 、コントロール $79.5 \pm 64.1 \text{ pg/ml}$ 、非活性型グレリン濃度はパーキンソン病 $443 \pm 275 \text{ pg/ml}$ 、コントロール $342 \pm 192 \text{ pg/ml}$ でいずれも二群間に差はなかった。グレリンは BMI 逆相関することが知られているが、図 3 に示す通りパーキンソン病群で活性型グレリン濃度（上段）、非活性型グレリン濃度（下段）ともに BMI と有意な相関があった。

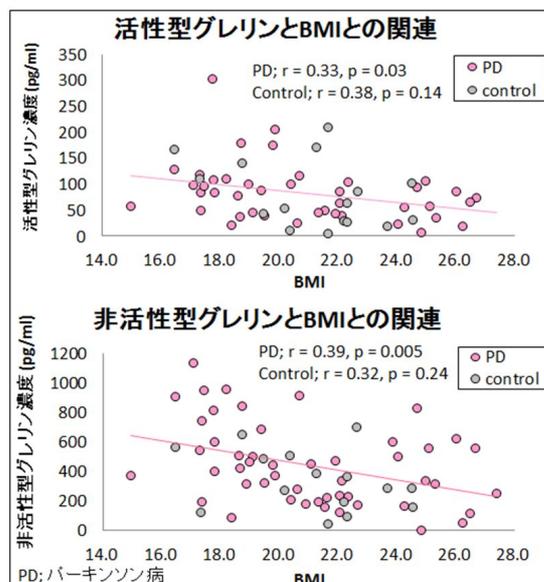


図 3. 安静時活性型、非活性型グレリン濃度と BMI との関連

上段；活性型グレリン基礎値と BMI との関連。PD 群において有意な負の相関を認める ($r = 0.33$, $p = 0.03$ 、赤線)。下段；非活性型グレリン基礎値と BMI との関連。PD 群において有意な負の相関を認める ($r = 0.39$, $p = 0.005$ 、赤線)。

ヘッドアップティルト試験とグレリン濃度との関連

ヘッドアップティルト試験で活性型グレリン濃度はパーキンソン病 $96.5 \pm 67.1 \text{ pg/ml}$ 、コントロール $84.5 \pm 68.4 \text{ pg/ml}$ 、非活性型グレリンは各 $463 \pm 324 \text{ pg/ml}$ 、 $300 \pm 188 \text{ pg/ml}$ となった。パーキンソン病群、コントロール

群ともに約半数例でこれらのホルモンの濃度上昇、残りは濃度低下を認めた、結果としてティルト前後での有意な変化を認めなかったが、パーキンソン病において活性型グレリン濃度は上昇する傾向があった ($p = 0.06$)。活性、非活性型グレリン濃度のティルト前後での変化率とティルト試験での収縮期血圧の変化にも明らかな関連はなかった。しかしレプチン同様にパーキンソン病群でグレリン基礎値での活性型グレリン濃度はヘッドアップティルト試験における血圧変化と有意な逆相関を認めた (図 4 上段)。さらに非活性型グレリン基礎値でも弱い逆相関を認め (図 4 下段)、グレリン高値状態は起立時血圧低下を来しやすいことが判明した。さらにティルト前後での末梢血管抵抗変化率と活性型グレリン濃度の変化率には有意な負の相関があり ($r = -0.37$, $p = 0.020$)、活性型グレリンの上昇に対し末梢血管抵抗は低下し、血圧が低下しやすい状況となっていると考えた。グレリンには交感神経抑制作用と血管拡張作用があるとされることから、これを反映した結果の可能性はある。なお、コントロール群では逆に活性型グレリン濃度とティルト時の血圧変化は正の相関を示し、高グレリン濃度下でも血圧低下を来さないメカニズムが作用している可能性があるとともに、パーキンソン病ではそのような防御機構が障害されている可能性がある。

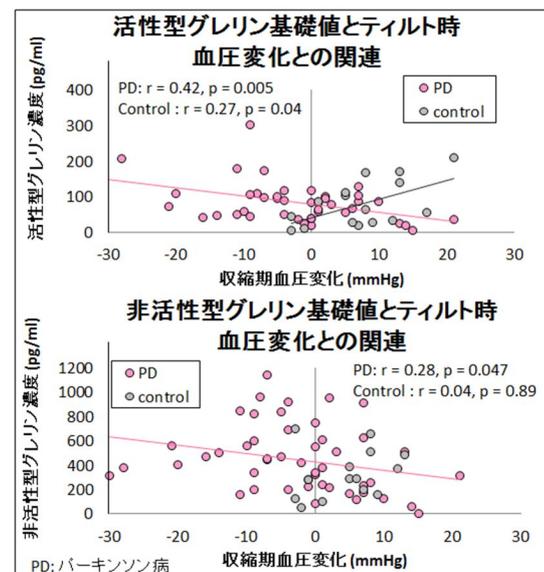


図 4. 安静時グレリン濃度とヘッドアップティルト試験における血圧変化との関連

上段；活性型グレリン基礎値とティルト時の血圧変化との関連。PD 群において有意な負の相関を認める ($r = 0.42$, $p = 0.005$ 、赤線)。コントロール群では弱い正の相関を認める ($r = 0.27$, $p = 0.04$ 、黒線)。下段；非活性型グレリン基礎値とティルト時の血圧変化との関連。PD 群において有意な負の相関を認める ($r = 0.28$, $p = 0.047$ 、赤線)。

ブドウ糖負荷試験とグレリン濃度との関連

ブドウ糖負荷後の活性型グレリン濃度はパーキンソン病群 62.4 ± 37.5 pg/ml、コントロール群 53.9 ± 29.1 pg/ml、非活性型グレリン濃度はパーキンソン病群 297 ± 175 pg/ml、コントロール群 238 ± 188 pg/ml とすべて有意な低下を認めた。活性型グレリン濃度の変化とブドウ糖負荷による血圧変化とはパーキンソン病群で弱い負の相関がある傾向を認め ($r = 0.23$)、グレリンの上昇と血圧低下の関連性がある可能性がある。グレリンは食欲増進ホルモンで、交感神経抑制作用、血管拡張作用があるとされ、ブドウ糖負荷でその分泌が低下すると考えられるが、食事性低血圧例では活性型グレリンの分泌低下が乏しく、血管拡張作用が働いている可能性がある。ただしインピーダンス法で得られた末梢血管抵抗計測によるその変動の分析では、末梢血管抵抗変化と活性型グレリン濃度変化に明らかな関連はなく、さらなる検討が必要である。また非活性型グレリンやコントロール群におけるグレリン濃度変化と血圧変化や末梢血管抵抗変化には明らかな関連はなかった。以上のことから、パーキンソン病の食事性低血圧の病態にグレリンの影響がある可能性が示唆された。

その他のパラメーターとグレリン濃度との関連

罹病期間、CVR-R、OSIT-J スコア、安静時血圧、脈拍、MIBG 心筋シンチ、ヤール重症度、MMSE、l-dopa 服用量、温冷覚閾値、ノルアドレナリン負荷試験における血圧変化など検討したパラメーターに関してグレリン濃度やそのティルト試験やブドウ糖負荷での変動と関連するものはなかった。

(4) まとめ

以上のことから、パーキンソン病では低レプチンや高グレリンの存在が起立性低血圧や食事性低血圧に関連している可能性があり、これらを改善することで起立性、食事性低血圧に対する対策が期待される可能性が示唆された。

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)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計4件)

Tomohiko Nakamura, Suzuki Masashi, Akinori Okada, Junichiro Suzuki, Satoru Hasegawa, Masaaki Hirayama, Gen Sobue: Leptin and ghrelin concentrations and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. 4th Asian and Oceanian Parkinson's

Disease and Movement Disorders Congress. 2014.11.28-30, Pattaya, THAILAND.

中村 友彦, 鈴木 将史, 岡田 暁典, 鈴木 淳一郎, 長谷川 聖, 平山 正昭, 祖父江 元: パーキンソン病の心血管系自律神経障害におけるグレリン、レプチンの関与の検討. 第8回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2014.10.2-4, 京都ホテルオークラ, 京都府, 京都市 Tomohiko Nakamura, Yui Okada, Akinori Okada, Junichiro Suzuki, Yasuaki Mizutani, Masaaki Hirayama, Gen Sobue: Leptin and ghrelin concentrations and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm, Sweden.

中村友彦, 岡田ゆい, 岡田暁典, 鈴木淳一郎, 水谷泰彰, 平山正昭, 祖父江元: パーキンソン病の心血管系自律神経障害におけるグレリン、レプチンの関与の検討. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2013.10.10-12, 京王プラザホテル, 東京都新宿区.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 友彦 (NAKAMURA TOMOHIKO)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 00437039

(2) 研究分担者

渡辺 宏久 (WATANABE HOROHISA)
名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任教授
研究者番号: 10378177

平山 正昭 (HIRAYAMA MASAOKI)
名古屋大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 30283435

祖父江 元 (SOBUE GEN)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20148315