

M20250531_04_Harvard

パーキンソンと内臓の関係、内臓を調べると脳を守れる？

パーキンソン病やその他の疾患との闘いにおいて、双方向のつながりがいつかブレイクスルーにつながるかも知れない。

Jo Keefe にとって、手の震えや歩行困難はひどいものだったが、本当に衰弱させていたのは吐き気だった。

「2、3 年の間、毎日数時間吐き気に悩まされていた」と、ニューハンプシャー州に住む退職した弁護士、パーキンソン病を患っている Keefe は言う。「朝起きると体調が悪くて、まったく計画を立てることができなかった。幸い、私は引退していたが、引退後の計画にこれはなかった。」

パーキンソン病は、運動を制御する細胞に影響を与える神経変性疾患。患者と治療する医師は、吐き気、腹痛、下痢、便秘などの深刻な胃腸の問題がこの状態の特徴であり、場合によっては神経機能障害に数十年先行することを長い間知っていた。しかし、近年、この病気に関する研究は、偶発的なもの以上の関連性を指摘し始めている。専門家によると、パーキンソン病は腸から始まるのかもしれない。

このようなモデルは、将来の研究によって支持されれば、米国で 2 番目に多い神経変性疾患の理解に革命をもたらし、神経学的症状が現れる前に専門家が Keefe のような患者を助ける道を開くと思われる。また、人間の健康に最も壊滅的なものを含む他の神経変性疾患の治療に情報を提供する可能性も秘めている。

「誰もが抱える目標は、パーキンソン病の早期バイオマーカーを見つけることであり、われわれの希望は、腸内でバイオマーカーを見つけることである」と、神経消化器病学の専門家であり、ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センタの腸脳研究所

(Beth Israel Deaconess Medical Center's Institute)の臨床研究ディレクタ Trisha Pastricha はコメントしている。「もし大腸内視鏡検査のスクリーニングを受けることができ、われわれが今すぐ介入しない限り、パーキンソン病に進行する兆候があると言われたらどうか?さらに、今、われわれが介入する方法があれば、素晴らしいことではないか?必要なステップはたくさんあるが、それが目標である。」

Pastricha のビジョンの中心にある腸の腸管神経系は、脊髄と同じくらい多くのニューロンを含み、タンパク質、炭水化物、アルコール、薬物、繊維、農薬、家畜に与えられるホルモン、食品加工に使用される化学物質、バクテリア、ウイルスなど、体の摂取部門として機能する消化プロセスを主宰している。システムは、われわれが消費した内容と応答方法に関する信号を処理する。スピードを上げるか遅くする。

また、腸と脳のつながりの双方向性に焦点を当てることも重要だ。例えば、潜在的な危険の認識によって引き起こされるストレスは消化器系の病気を引き起こす可能性があるが、腸自体の神経系である腸管神経系からの信号は、空腹、渴望、吐き気、痛みを通じて脳を体を動員するように駆り立てることができる。

「腸管神経系は、腸全体を走るこの大きなネットワークである。それは常にシグナルを送り、われわれの気分、欲求、ニーズに影響を与えている。初期の動物の中には、誰かが脳を発達させるずっと前、中枢神経系を発達させるずっと前に、腸神経系を持っていたものもある。それはわれわれの体の OG のようなものである」と Pastricha は話している。

腸内には、何千種類もの細菌やその他の微生物が共存するマイクロバイームもあり、その化学的副産物が病原体から身を守り、免疫を調節することで健康を促進する。ただし、バランスが崩れ、共生が「腸内細菌叢障害」(腸内毒素症 dysbiosis)に変わり、そ

ここでは微生物の仲間から放出される化学物質が健康なプロセスを妨げる。研究者たちはマイクロバイオームの複雑さの表面をなぞったに過ぎないが、パーキンソン病だけでなく、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症においても、腸内細菌群集の変化(一部の細菌集団は増加し、他の細菌集団は減少する)を特定した。

「パーキンソン病は非常によく知られており、それが多くの研究を活性化させている」と Pasricha は言う。「科学でよく見られるのは、1 つの病気の背後にあるメカニズムを理解すると、他の病気にも適用できる教訓が得られるということである。」

症状の理論

パーキンソン病にはいくつかのバリエーションがあり、約 100 万人のアメリカ人が罹患しているが、最も一般的な形態である散発性パーキンソン病は、環境要因と遺伝的要因の複雑な相互作用に由来すると考えられている。

この病気は数十年にわたって発症し、運動、認知、感情の調節に重要な役割を果たすドーパミン作動性ニューロン(dopaminergic neurons)に蓄積する、誤って折りたたまれた(misfolded protein)タンパク質(α -シヌクレイン synuclein)によって引き起こされる。このプロセスは、病気の特徴的な振戦を引き起こし、その後、動きが遅くなり、歩行が変化し、バランスが損なわれる。首や顔の筋肉への影響は、言葉を不明瞭にする。患者は嚥下困難(difficulties swallowing)を経験することがあり、後の段階では栄養チューブ(feeding tube)が必要になる。変性は他のタイプのニューロンに広がる可能性があり、場合によっては認知症の一因となることもある。

2016 年、研究者たちは、パーキンソン病患者が症状を発症する前に採取した腸組織のサンプルを調べた。チームは、 α -シヌクレ

インは、脳に現れるより 20 年という早い時期に腸内に存在していたことを発見した。さらなる研究により、このタンパク質がどのように脳に伝わるかの手がかりが得られており、迷走神経切開術(腸と脳をつなぐ主要な神経の切断)を受けた消化性潰瘍患者は、パーキンソン病の発生率が有意に低いことが示されている。

これらの発見により、科学者の中には、 α -シヌクレインがパーキンソン病のある種の腸内で最初に現れるという考えを受け入れるものもいるようになった。そこでは、タンパク質(またはそれに関連する変化)が腸神経系に障害を引き起こし、重度の便秘、胃不全麻痺、およびその他の特徴的なパーキンソン病の腸症状を引き起こす可能性がある。その後、迷走神経を上って中枢神経系に移動し、そこで神経変性につながる攻撃を開始する。

9 月、Pasricha らは、上部小腸を覆う粘膜の損傷をパーキンソン病に関連付けて、その新たな状況に付け加えた。Journal of the American Medical Association に掲載されたこの研究では、検査時にパーキンソン病の兆候がなかった 9,000 人以上の患者のうち、粘膜に損傷を受けた患者は、後にパーキンソン病を発症するリスクが劇的に増加した(76%)ことがわかった。

ハーバード大学医学部の助教授で、論文の共著者である Subhash Kulkarni は、結果は興味深いものの、多くの研究が残っていると警告している。科学者たちは、 α -シヌクレインが腸内で何をしているのか、まだはっきりとは分かっておらず、タンパク質は皮膚や唾液腺でも発見されている、と指摘した。

「これらは最初の進出だ。腸内のこれらのタンパク質とパーキンソン病との関連性はまだよくわかっていない」(Kulkarni)。

パーキンソン病を超えて

Laura Cox は、免疫系が神経細胞を覆うミエリン絶縁体を攻撃

する神経変性疾患である多発性硬化症に焦点を当てたマイクロバイオーームに関するポストドク研究のために 2019 年にブリガムアンドウィメンズに到着した。同氏は、ロバート・L・クロック神経学教授のハワード・ワイナーの研究室で働いており、彼の机には「できるだけ多くの病気を治す」と書かれたプレートが置かれていた。彼女はその忠告を心に留めた。

「われわれは、『マイクロバイオーームと MS を研究するなら、ホールの向こう側の隣人と一緒に働くつもりだ』と言った」と、現在ハーバード大学医学部とブリガム大学 Ann Romney 神経疾患センターの神経学助教授である Cox は話している。「浮かび上がってきた本当に重要なことは、腸内細菌叢が神経疾患に影響を与える可能性があるという明確な証拠があるということだ。」

MS に加えて、Cox の研究室ではパーキンソン病、アルツハイマー病、ALS にも取り組んでおり、数十年前には脳と中枢神経系に限定されると考えられていた病気に腸内微生物がどのように影響するかを解読しようとしている。彼女や他の専門家が発見したのは、「腸内細菌叢障害」、つまりマイクロバイオーームが特定の細菌種を他の細菌種よりも有利に変化させる変化が、それぞれの症状で起こるということだ。さらに、Bacteroidetes、Akkermansia、Blautia、Prevotella など、同じ名前が次々と登場する。

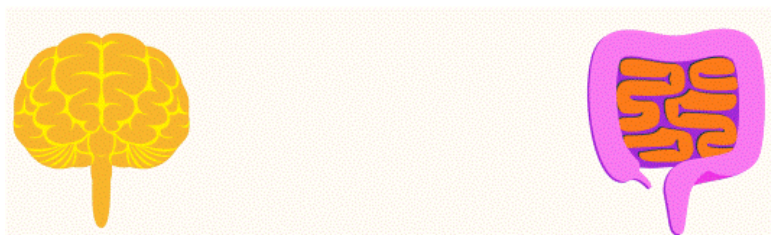


図 1 腸と脳のつながりは双方向に作用する。例えば、危険の認識によって引き起こされるストレスは消化器系の病気を引き起こす可能性があるが、腸の腸管神経系からの信号は、空腹感、吐き気、痛みを介して脳が体を動員するように駆り立てることができる。

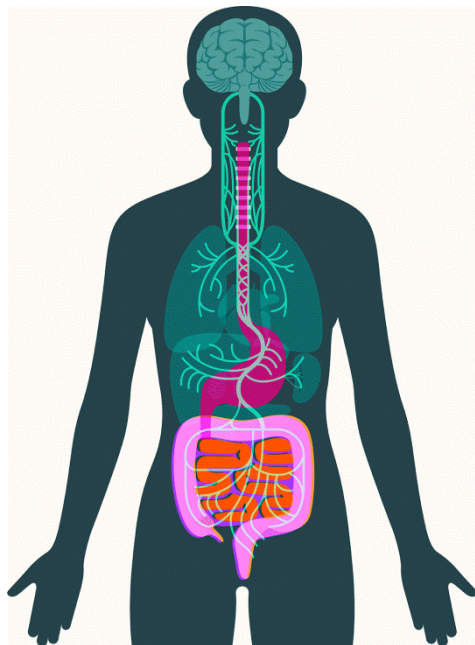


図 2 一部の研究者は、パーキンソン病に関連するタンパク質である α -シヌクレインが最初に腸内に現れ、次に迷走神経を中枢神経系に運び、神経変性につながると考えている。