

b) PD 特異的バイオマーカー探索研究 (斉木臣二、波田野琢、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美、藤巻基紀、上野真一)

2012 年度より本格的な血液の採取・血液成分の抽出を開始し、核酸 (理化学研究所 ピエロカルニンチ副センター長・林崎良英領域長、神戸大学戸田達史教授 (現東大)、代謝産物 (順天堂大学生体分子部門)、血清炎症蛋白について診断に有用なバイオマーカー、サロゲートバイオマーカーの同定を進めた。

まず 50 例規模の代謝産物パイロット研究 (ガスクロマトグラフィー・質量分析器並びに液体クロマトグラフィー・質量分析器) を完了し、PD 群において、酸化ストレスマーカーとなる Bilirubin および Biliberdin の変化や caffeine 代謝産物の変化などを報告した (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016)。また AMED-CREST (服部信孝研究代表者) による助成を得て、2014 年、2015 年の 2 年間に 200 名以上の規模で網羅的メタボローム解析を進め、PD 患者において①脂肪酸  $\beta$  酸化の変化、②オートファジー誘導化合物の増加、③カフェイン代謝異常、④ポリアミン代謝異常を複数コホートで特定した。①については PD 患者軽症例 (Hoehn and Yahr ステージ I または II) にて顕著に長鎖アシルカルニチンが低下していることを見出し、本変化は prodromal phase における血液バイオマーカーとして利用できる可能性を秘める (Sci Rep 2017)。また藤巻は血清 caffeine レベルが PD 患者において低下しており、その下流代謝産物 9 種も低下していることを証明した (Neurology 2018)。本変化の原因として caffeine 分解促進または腸管からの caffeine 吸収障害が想定されたが、前者は分解酵素の SNPs の検討によりその可能性が低いことが明らかとなった。同事業では PD 分子病態に関与する代謝産物バイオマーカーの同定を目標にしているため、PD 患者における脂肪酸  $\beta$  酸化異常を iPS 細胞由来骨格筋細胞 (Myo-D 遺伝子人為的発現調節による分化誘導にて得られる) を用いて評価するシステムの確立を、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (服部信孝研究分担者) の助成を受け、天羽拓 (防衛大学校)・野中里紗が進めており、l-carnitine と CoA 投与によるリアルタイム脂肪酸  $\beta$  酸化活性の評価系を C2C12 細胞にて確立した。また iPS

細胞由来筋芽細胞作製を完了することができた。