



Title	Decreased cerebrospinal fluid orexin levels not associated with clinical sleep disturbance in Parkinson' s disease: A retrospective study
Author(s)	小川, 拓也
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92050
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	小川 拓也
論文題名 Title	Decreased cerebrospinal fluid orexin levels not associated with clinical sleep disturbance in Parkinson's disease: A retrospective study (パーキンソン病患者の髄液中オレキシン濃度の低下は臨床的な睡眠障害に関連しない—後方視的研究)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
<p>パーキンソン病(PD)はパーキンソニズムなどの運動症状を呈する神経変性疾患で、日中過眠(EDS)やレム睡眠行動障害(RBD)などの睡眠障害を呈する。オレキシンは覚醒睡眠を司る中枢神経ペプチドの一つで、欠損するとナルコレプシーを発症するが、この疾患でも日中過眠やレム睡眠行動障害などの睡眠障害がみられる。これら症状に類似性があり、病理学的検討を行った先行研究では、コントロールに比べてPDではオレキシン細胞が原疾患の進行につれて減少することが示されている。一方で脊椎腔での髄液オレキシン濃度の変化や意義は定まっておらず、PDでコントロール群より低下する報告と同等とする報告が混在している。睡眠障害を始めとする臨床症状についても髄液オレキシン濃度が関連する報告としない報告が入り混じっており、一貫した知見に乏しい。本研究ではPDと髄液オレキシン濃度の関係を広く検討することで、PDにおける髄液オレキシン濃度がバイオマーカーとしての役割を果たすのかどうか検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>患者の抽出は阪大神経内科のデータベースを用いた。縦断的解析と横断的解析を行うことから2通りの方法で患者を抽出した。コントロール群には非神経変性疾患患者を用いた。またデータベースからESSやRBDQなどで評価した睡眠症状などの臨床情報を取得した。髄液検体はデータベースに連動している髄液バンクに登録されている、条件を統一して腰椎穿刺にて得られた凍結検体を利用した。オレキシン濃度の測定は商用の競合法原理のRIAキットを用いた。PD患者58名からのべ78検体とコントロール患者20名からのべ21検体得られた。髄液のオレキシン濃度を比較したところ、PD群が中央値272.0でコントロール群の352.2に対して有意に低下していた。EDSやRBDの有無など睡眠障害の有無でオレキシン濃度に有意差は認められなかった。またドパミンアゴニストの使用状況別で見ても明らかな有意差は認められなかった。各臨床症状とオレキシンの相関解析でも、いずれの項目においても明らかな相関性はなかった。複数回の測定を行った症例を選出し、初回と以後のオレキシン濃度の推移について比較したが、初回と以後の平均に有意差は認められなかった。臨床症状と髄液オレキシン濃度のそれぞれの経時変化量の相関性を確認したが、いずれも相関はなかった。初回のオレキシン濃度に対する臨床症状の変化量を解析したが、初回の髄液オレキシン濃度はいずれの経時変化とも相関が認められなかった。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>既報ではPDでの髄液オレキシン濃度に関しては一貫しておらず、一部報告は本研究と異なっているものもあるが、本研究は過去最大規模の検体数で解析しており、サンプルサイズがこれらの結果の差異に影響した可能性が考えられた。PDでの髄液オレキシン濃度の低下の意義については、ナルコレプシーと比較すると小さく、ナルコレプシーの診断で設定されているカットオフ基準に照らすと検体の多くが正常例であったことから、PDでは低下が認められるものの、他疾患との鑑別など臨床的な応用は困難と考えられた。RBDはPDとナルコレプシーでともに見られる睡眠障害だが、病理学的特徴や臨床像が異なっていることが過去に示されており、基本的にオレキシン欠損のみを特徴とするナルコレプシーと異なり、PDではドパミン系を始めアセチルコリン系やセロトニン系など様々な中枢神経伝達物質システムが障害されている。本研究の結果を踏まえ、PDの睡眠障害はオレキシンのみによらず、他システムの障害の関与などより複雑な機序が推測できると考えられる。動物実験にてオレキシン細胞数の減少に比べて髄液オレキシン濃度の低下が限定的である報告があり、既報の病理学的検討に単純に当てはめると、PD進行期でもオレキシン濃度の低下は限られることから、本研究は観察期間も短く有意な経時変化を認めなかった可能性が考えられた。本研究のかかえる限界として、進行期のPD患者がほとんど含まれていない点、後方視的研究のため選択バイアスがかかりうる点、EDSやRBDなど睡眠障害が主観的な評価にとどまっており、ポリソムノグラフィなどで得られる客観的な評価を欠いている点、髄液検体や検査結果はDAを含む内服加療継続下での採取である点がある。</p> <p>PDにおいて髄液オレキシン濃度はコントロール群より低下するものの、その低下幅は小さく臨床像を反映せず、また経過の予測にも寄与しないため、バイオマーカーとしての有効性は限定的と考えられた。PDの睡眠障害を考えるにあたってはオレキシン以外にも目を向けた総合的な検討が必要と考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小川 拓也				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	望 月 香 樹	署 名
	副 査	大阪大学教授	池 田 亨	署 名
	副 査	大阪大学寄附講座教授	長 針 靖 一	署 名

論文審査の結果の要旨

本学生の研究論文は、パーキンソン病患者の睡眠障害がオレキシシン欠損疾患であるナルコレプシーの睡眠障害と類似していることに着目し、パーキンソン病患者の髄液オレキシシン濃度を測定し臨床評価と照合することで、パーキンソン病患者におけるオレキシシンの意義を明らかにしたものである。過去研究では関連性を示唆する報告と否定する報告がともに存在する中、本研究は過去最大数の検体を用い、またコントロールとの比較、臨床症状との比較、経時変化での検討など多角的に評価を行った。パーキンソン病患者ではコントロール群より髄液オレキシシン濃度が有意に低下するが、その低下幅は小さく、臨床症状との相関がなく、経時変化との相関もなく、経時的推移への寄与もないことを示した。本論文はパーキンソン病において髄液オレキシシン濃度にバイオマーカーとしての意義がないことを決定した点で、学位に値するものと認める。