

# While you were sleeping

## ラグビーの夢とパーキンソン病

Nature Vol.437(1220-1222)/27 October 2005



眠っているあいだに、夢の内容にあわせて手足を大きく動かしてしまう人たちがいる。この症状にパーキンソン病治療のヒントが隠されているとは思えないかもしれない。しかし、この睡眠障害の研究を通じて、パーキンソン病などの神経変性疾患の進行についての新しい仮説が生まれている。Alison Abbott が報告する。

多くの夫婦は、警察ざたになることを恐れて、だれにも話せずに苦しんでいる。それでもなんとか睡眠障害のクリニックを訪ねた者は、奇妙な話を医師に語りだす。睡眠神経学者のBrad Boeveは、ある夫婦が打ち明けた、とりわけ恐ろしい夜の事件を思いだすという。それは、夫婦がベッドで眠っていたとき、夫が突然、妻の頭をつかんで乱暴に振り回し、たたきつけたかと思うと、急に腕を突き上げたという話だった。

こうした行動は故意ではまったくない。この困った行動は、眠っている人が夢を実際に行動に表してしまうという病気の結果なのだ。この例では、夫は夢のなかでラグビーをしていて、トライを決め、勝利の喜びで腕を突き上げた。夫は目を覚ましてから、そう明らかにした。

これは、Boeveがメイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）で調べたたくさんの事例の1つにすぎない。また、話はこうした睡眠障害とのつなが

りが明白な心的外傷だけにとどまらず、睡眠障害がもっと深刻な事態をほのめかしている可能性をBoeveは考えている。この睡眠障害をもつ者のかなりの割合が、パーキンソン病か、それに密接に関連した神経変性疾患になるからだ。

「こうした症状があり、恐れを抱いている人たちからのメールが毎週のように届く」とBoeveは話す。「レム睡眠行動障害」（RBD）とよばれる睡眠障害とパーキンソン病が関連しているかもしれないという考えは、医師にとって判断がむずかしい倫理的問題を提起する。しかし、パーキンソン病がどうして起こり、どうすれば治療できるのか、現在考えられている仮説をくつがえす可能性もある。

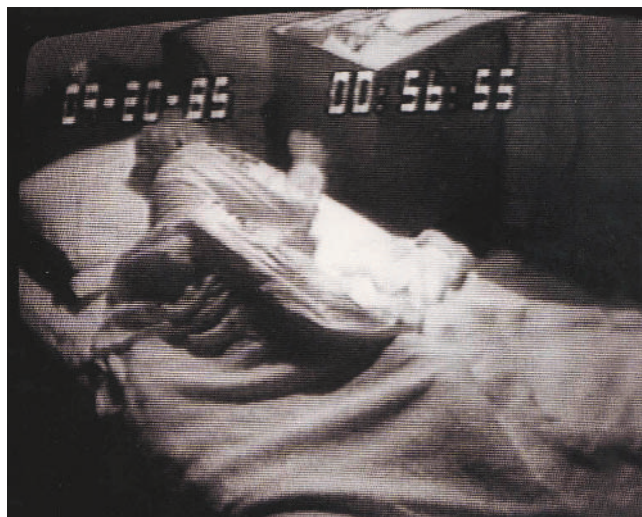
睡眠障害には、不眠症から夢遊病までさまざまなものがあるが、慢性のRBDほど奇妙で不安をかきたてるものはあまりない。夜間の健康な睡眠では、その4分の1が急速眼球運動（REM＝レム）睡眠で、レム睡眠は眠っている

あいだ断続的に徐々に長くなりながら繰り返される。また、レム睡眠中は夢をみていて、そのあいだ随意筋は（絶えずピクピクしている目の随意筋を除き）一時的にまひしている。随意筋のまひをレム筋弛緩というが、こうして随意筋がまひすることで、私たちは夢を実際の行動に表すことはない。

RBD患者にはこのレム筋弛緩が起こらない。RBD患者は夢の経過に沿って手足を激しく動かし、別の人の頭をつかむ例のように、複数の筋肉を同時に使う動きを行う。RBD患者の夢はいつも鮮明で、格闘や何かに追われるといった内容が多い。専門家は、そうした夢の内容は、物語に対応して動く手足の動きに逆に影響を受けているものと考えている。

### 26人のうち18人が

RBDの症状は1年に1度だけ現れることもあれば、ひと晩に4、5回出る場合もある。今のところ、RBD症状の頻度



と、神経変性疾患になる可能性の大小、また神経変性疾患が現れるまでの期間には関連がないようだ。ミネソタ大学ミネアポリスキャンパスの神経学者 Carlos Schenck と Mark Mahowald が調べた 26 人の RBD 患者のうち、18 人がパーキンソン病かそれに密接に関連した病気になった<sup>1</sup>。

RBD との関係がわかってきた退行性の病気には、共通する基本的特徴がある。その特徴は、 $\alpha$ -シヌクレインとよばれる脳内のタンパク質が誤って折りたたまれた状態になり、それが凝集して凝集体を作ることにある。これらの病気で  $\alpha$ -シヌクレインタンパク質がどんな役割を果たしているかははっきりしていないが、こうした病気はシヌクレイノパチーと総称される。

RBD 患者は、誤って折りたたまれた  $\alpha$ -シヌクレインが関与する病気になる可能性がかなり高い。たとえば Schenck は、担当した RBD 患者のうち約 70% がシヌクレイノパチーになったと述べている。RBD の発病からシヌクレイノパチーの症状を示し始めるまでは平均で 13 年。ただし、その幅は 3 年から 29 年とかなりのばらつきがみられた。

ほかの医療センターも、同じような経験を報告している。たとえば、Boeve は未発表の研究で 250 人の RBD 患者を調べているが、その多くが Boeve の睡眠クリニックにやってきたときには

すでにパーキンソン病か、それ以外のシヌクレイノパチーを発病していた。当初は RBD の症状しかみられなかった者も、その約半数が平均して 8 年後にシヌクレイノパチーになった。また、研究のあいだに死亡した 27 人の患者のうち 26 人の脳で、シヌクレイノパチーであることを示す、レビ小体とよばれる  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体が見つかっている。

RBD とシヌクレイノパチーにおそらく関係があるらしいことは、1990 年代半ばまでに明確になった<sup>2</sup>。しかし、この 2 つが関係している理由はわからなかった。解剖学的には、この 2 つの関連はおかしな話だった。レム睡眠中の筋肉の収縮しやすさや緊張は、体と脳上部領域の間で情報を行き来させる複雑な構造である、脳幹によって制御されるらしい。リヨン大学（フランス）の睡眠研究者 Michel Jouvet が、1960 年代にそれを証明している。Jouvet が、脳幹の一部であるネコの橋（きょう）を傷つけたところ、ネコはおとなしく眠らなくなり、レム睡眠時に想像上の獲物に忍び寄るなどの動作をするようになった<sup>3</sup>。

しかし、科学界の定説によると、パーキンソン病は黒質の神経細胞の死が原因で起こる。黒質は脳幹のなかでも橋とは別の、中脳とよばれる上方の領域にある。パーキンソン病に関連するとみられる神経細胞はドーパミンという化学物質を出す。ドーパミンは、脳のほ

かの場所へシグナルを伝える。つまり、ドーパミンは動作のコントロールにかかわっている。パーキンソン病と黒質のドーパミン産生細胞の死との関連は、かなり広く認められている。たとえば、パーキンソン病患者にドーパミンを投与すると、少なくともしばらくは動作のコントロールを劇的に改善することができる。また、死亡したパーキンソン病患者を解剖すると、黒質のドーパミン産生細胞の少なくとも 80% を失っていることがわかっている。

RBD とパーキンソン病には明白な関係があるように思えるが、2 つの疾患に関連するとみられる脳領域がそれぞれ異なっていることはどう説明すればよいのだろうか。この分野の研究者たちは今、定説の見直しが必要かどうか検討している。新しい考えでは、RBD は脳幹内あるいはその近くではじまる退行性のプロセスの最初の兆候であり、このプロセスは脳の上部に向かって進行し、脳のほかの領域へ広がるのだという。Boeve が初めて提出したこの考えによると<sup>4</sup>、脳のより広範囲を冒す病気が初期に襲う脳領域の損傷が原因で起きるのが RBD であり、この病気が黒質を冒し、神経細胞を死なせる段階にいたって初めて手足が不自由になるというのだ。

この考えはもっともらしいものの、未解決の疑問は多い。たとえば、パーキンソン病患者のうち RBD になるのは

3分の2だけのようなのだが、それはなぜなのか。全員がRBDになるはずではないのかという疑問がある。しかし、この考えを支持する説得力ある証拠もいくつかある。とくに、フランクフルト大学（ドイツ）の神経解剖学者であるHeiko Braakの研究がそうだ。

Braakはパーキンソン病患者41人の脳を検死解剖し、詳細な解剖学的研究を行った。彼はまた、神経変性疾患の臨床記録はないが、検死解剖の結果、脳の一部に「レビ小体」とよばれる物質があることがわかった69人の脳も調べた<sup>5</sup>。

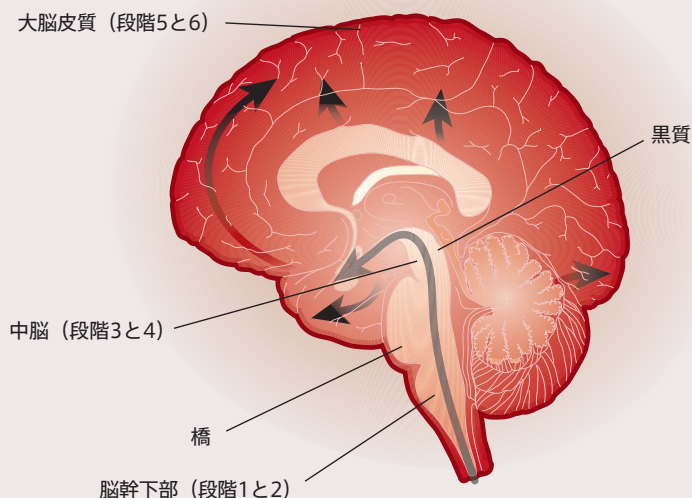
### 脳の上部へ広がる

Braakは、レビ小体の出現は、明確でかなり予測可能なプロセスで進むらしいことを示した。彼はそのプロセスを6つの段階に分類する（右図を参照）。冒される程度が最も軽い脳では、レビ小体が現れるのは脳幹下部の明確な領域に限定されている。3と4の段階では、損傷は脳幹上部にも広がる。そして、段階5と6では損傷は黒質に達し、最終的には大脳皮質にも広がり、感情と知的活動に関与する領域を冒す<sup>5</sup>。レビ小体は増え、脳のいたるところに広がるようだが、脳の上部だけに現れるということはない。レビ小体は、脳幹の下部に存在しないかぎり、より上部に広がることはない。「パーキンソン病の運動機能障害というつらい症状がみられるようになったときには、脳の損傷はとても進行している」とBraakは説明する。

しかし、この病気の初期段階では明白な症状がないらしいので、症状をみてBraakがいうところのどの段階にあるのかを判断するのはむずかしい。このため、レビ小体の広がりパーキンソン病と関連していると断定的に結論することはできない。「これはもっともらしくはあるが、仮説にすぎない。今後は、初期段階に相当するなんらかの症状があるのかどうかを調べなければならぬだろう」とBraakは話す。

Braakの考えには、カリフォルニア州サニーベールにあるパーキンソン

## パーキンソン病の新しい見方



パーキンソン病は、黒質とよばれる脳領域で神経細胞が死ぬために起こる。研究者たちが新しく提案した考えによると、パーキンソン病の症状は脳幹ではじまり、6段階を経て脳全体に広がるという、より広範囲な病気の末期症状なのだという。

病研究所の所長で、臨床医兼研究者のWilliam Langstonも同調している。Langstonは、患者たちが今のところは典型的なパーキンソン病の一部には分類されていない、さまざまな種類の変った症状を訴えることに気づいている。「臨床現場からみると、Braakの考えに通じる印象が確かにある。パーキンソン病を考えると、私たちは木をみて森をみるのに苦労しているのかもしれないと感じることがある。この場合、個々の木は運動機能のさまざまなひどい障害のことだ」とLangstonはいう。

Braakが見つけた初期段階が実際にパーキンソン病に関連があるなら、それは何を意味するのだろうか。そして、たとえばRBDのような思いがけない臨床症状を通じて、生きている脳の中のレビ小体の広がりを追跡できるとすればどうだろうか。神経科医のIlonka Eisensehrは「そうなれば、患者にパーキンソン病になる危険性がきわめて高いという警告を、事前に与えることができるかもしれない」と話す。今は個人で医院を開業しているEisensehrが

ミュンヘン大学で取り組んだ研究は、RBDとシヌクレイノパチーとの関連を示す証拠の1つとなっている。

Eisensehrは、RBDと無関係の理由で彼女の睡眠障害クリニックを訪れた患者の一部が、レム睡眠の間に筋肉をいくらか緊張させることに気づいた。つまり、彼らはまだ夢を行動に表してはいないものの、睡眠時の筋肉のまひは不完全だった。彼女は、こうした「潜在的」RBD患者のグループについて脳の画像診断を行い、RBD患者、パーキンソン病患者、健常対照群と比較した。また、脳幹上部にみられる「ドーパミントランスporter（輸送体）」とよばれるタンパク質のレベルを測定した。このタンパク質はドーパミン産生神経細胞にのみ見つかるもので、患者のドーパミン産生細胞の運命を調べることができる。

この結果、Eisensehrは明瞭な傾向を見いだした。RBD患者のドーパミントランスporterのレベルはかなり低かったものの、さらに一番多くそれを失っていたのはパーキンソン病患者だった。「潜在的」RBD患者のドーパミント

ランスポーターのレベルはまだまじだったが、健常対照群よりは低く、ドーパミントランスポーターをどれだけ失っているかと、彼らがレム睡眠のあいだにどれほど筋肉を緊張させるかとは直接的に相関した<sup>6</sup>。「レム筋弛緩をどれほど失っているかは測定可能であり、パーキンソン病のきわめて初期の指標となるかもしれない」とEisensehrは話す。

ドイツのマールブルク大学のKarin Stiasny-Kolsterは、この仮説をさらに補強する研究を行った。彼女が担当する、症状の現れているRBD患者と「潜在的」RBD患者、あわせて30人のほとんどすべてが、パーキンソン病患者にきわめてよくみられる症状である嗅覚の障害をもっていることがわかったのだ<sup>7</sup>。「こうした事実は、パーキンソン病では脳の上方に段階的に損傷が広がっていくとするBraakの仮説とよく合う」とStiasny-Kolsterは話す。にの信号は、Braakが脳幹下部とともに段階1に分類した領域の1つである嗅球に直接届く。

こうした証拠にもかかわらず、睡眠神経学者の一部はまだ納得していない。そのひとりがバルセロナ大学（スペイン）のAlex Iranzoだ。「9年間に診察したRBD患者のうち、40%が神経の病気になったが、多くの場合、その病気はシヌクレイノパチーではなかった。RBDはまちがいに解剖学的な病気だが、分子学的に単一の説明が見つかるものかどうか私にはわからない」とIranzoは話す。

RBD患者の脳で何が変調をきたしているのかを正確に解明するためには、明らかにもっと多くの研究を必要とする。しかし、RBD患者はパーキンソン病やその他の回復不能な退行性の病気になる危険性が高いことを、統計は冷酷に示している。今のところ、RBD患者の神経細胞を守る薬はなく、患者がRBDと診断されたとき、パーキンソン病などになる可能性が高いことを告知すべきかという倫理的ジレンマに医師は苦しむ。

### 告知すべきか

SchenckはEisensehrと同じように、パーキンソン病などになる可能性が高いことをRBD患者に告げるべきだと考えている。「そうすれば、RBD患者はクリニックと連絡を保ち、神経保護薬の候補剤を試す治験などにいつかは参加できるかもしれない」とSchenckはいう。多くの製薬企業が、そのような薬を開発しようとしている。まだ無症状だがパーキンソン病になる危険性が高い人たちが、うまく臨床試験に参加できれば、製品を市場に早く出すことができるかもしれない。すでにパーキンソン病を発症している人たちは、ドーパミン産生細胞のかなりの割合をすでに失っていて、守るべき神経細胞がほとんど残っていないという状態があるので、試験対象として実は理想的ではない。「パーキンソン病のより初期段階での研究が十分にできず、これまでの臨床試験は失敗が多かった」とLangstonは話す。

モントリオール大学（カナダ）の神経学者Jacques Montplaisirは、患者から質問されないうえ、この問題をあえてもちだしたくはないと考えている。彼は、神経変性疾患にかかっていないRBD患者に不必要な警告をしてしまうことを心配している。Montplaisirは、担当するRBD患者の嗅覚をテストするほか、これもパーキンソン病で失われることの多い色覚のテストも行っている。そうすれば、パーキンソン病になる危険性の高い人を見つけるのに役立つだろうと考えるからだ。「こうしたテストをふまえたうえで、神経保護薬が使えるようになったときのみ、患者に知らせることが倫理的に正当化されると思う」と彼は話す。

ロンドンにあるパーキンソン病協会の研究担当理事Kieran Breenは「まずやるべきことは、RBDとパーキンソン病が関連している可能性を臨床医に広く知らせていくことだ。そうすれば臨床医は、RBDや嗅覚の障害のような危険なシグナルに敏感になるだろう。

それが、兆候のある患者の経過を注意深く観察することにつながる」と話す。しかし、Breenは、患者がパーキンソン病であることを告げられるのは、運動機能の症状がはじまってからにすべきだとつけ加える。「そうしなければ、関連の不確かさや、RBDの発病とパーキンソン病の発病まで長期にわたるケースがあることも考えると、患者にとってフェアではない」という。

神経科医は現在、RBD患者が夢を行動に表す症状を抑えるため、てんかん治療に使われるクロナゼパムを処方している。しかし、こうした処方では、RBDという診断を受けた患者が、将来自分は難病を発症するのかもしれないという不安とともに生きる際の助けにはならない。だが逆に将来、効果のある神経保護薬が開発されたときには、RBDという早期警戒信号を受け取ることができた人は幸運な人ということにもなるのかもしれない。

「今はパーキンソン病研究の革新期だ。私たちはこれまで、動作障害は黒質の細胞の死と関係しているという考えにとりつかれてきたが、これからはもっと幅広く考えなければならないのかもしれない」とLangstonは話す。この悲惨な病気を理解し、どうすればその進行を気づいた時点ですぐに止めることができるかを知るには、RBDのような早期警戒信号がまさに必要なのだとわかってもらえる日がやがてやってくる、とLangstonは信じている。■

Alison AbbottはNatureのヨーロッパ担当シニア特派員。

1. Schenck, C. H., Bundlie, S. R. & Mahowald, M. W. *Sleep* **26**, A316 (2003).
2. Uchiyama, M. et al. *Neurology* **45**, 709-712 (1995).
3. Jouvet, M. & Delorme, J. F. C. R. *Soc. Biol.* **159**, 895-899 (1965).
4. Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A. & Parisi, J. E. *Move. Disord.* **16**, 622-630 (2001).
5. Braak, H. et al. *Neurobiol. Aging* **24**, 197-211 (2003).
6. Eisensehr, I. et al. *Sleep* **26**, 507-512 (2003).
7. Stiasny-Kolster, K. et al. *Brain* **128**, 126-137 (2005).