

神経変性疾患における腸脳連関を標的とした革新的治療戦略

服部 信孝

順天堂大学神経学

順天堂大学ニューロン・グリア・クロストークセンター

理化学研究所脳神経科学研究センター

学歴・職歴

1985年 3月	順天堂大学医学部卒業
5月	順天堂大学医学部脳神経内科入局
1990年 4月	順天堂大学大学院医学研究科博士課程入学
8月	名古屋大学医学部生化学第二国内留学 ～1993年 8月まで
1994年 3月	順天堂大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）
1995年 4月	順天堂大学医学部神経学講座助手
1999年 7月	順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
2000年 8月	順天堂大学老人性疾患病態治療研究センター専任講師
9月	順天堂大学医学部神経学講座講師併任
2003年 5月	順天堂大学老人性疾患病態治療研究センター助教授（神経学併任）
2006年 7月	順天堂大学医学部神経学講座教授
2019年 4月～2024年 3月	順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長併任
2020年 10月	理化学研究所脳神経科学研究センター神経変性疾患連携研究チーム・チームリーダー 併任（役名変更チームディレクター）
2024年 4月	順天堂大学学長補佐併任 現在に至る
2025年 4月	ニューロン・グリア・クロストークセンター順天堂・センター長

受賞歴

2001年度	順天堂大学同窓会学術奨励賞
2001年度	財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞
2001年度	第42回日本神経学会総会会長賞（金澤一郎会長）
2002年度	第39回ベルツ賞1等賞（テーマ：神経変性疾患の分子機構）
2003年度	日本神経学会賞
2004年度	Thomson Scientific 社 Research Fronts Award (13部門 16人)
2005年度	ESIの高被引用回数(1996年-2006年でパーキンソン病部門 第7位)
2012年度	文部科学大臣賞 科学技術賞(研究部門)
2017年度	日本神経学会橋本賞
2022年度	C.David Marsden Lecture Award (Madrid, Spain)(MDS)
2023年度	The HONORARY Membership Award (Copenhagen, Denmark)(MDS)
	U.S.National Academy of Medicine Healthy Longevity Global Grand

2024年度 時実利彦記念賞、武田医学賞

2025年度 学士院賞、MDS-AOS Leadership Award

要約

パーキンソン病やアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患は、加齢が主要な危険因子であることが広く知られている。超高齢社会を迎えた現代において、これらの疾患がパンデミックを引き起こす可能性が指摘されており、特に運動障害疾患の代表格であるパーキンソン病への注目が高まっている。パーキンソン病では、網膜、皮膚、腸管においてレヴィ小体の主要成分である α -シヌクレイン (Syn) の沈着が確認されており、神経変性の進展において嗅球および腸管から病変が拡大する「デュアルヒット仮説」が提唱されている。この仮説を支持する研究として、デンマークで行われた胃潰瘍患者の迷走神経切断術に関する疫学調査がある。この調査では、迷走神経本幹の切断がパーキンソン病の発症を抑制する可能性が示されている。また、虫垂切除がパーキンソン病発症リスクを軽減するとの報告もあり、腸脳連関の重要性が明らかになっている。

さらに、腸管のみならず他の末梢臓器にも病変が認められている。例えば、MIBG 心筋シンチグラフィーは、パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別に有効であり、国際学会である Movement Disorders Society が発表したパーキンソン病診断基準の支持所見の一つとなっている。特に腸管病理は、パーキンソン病患者に多く見られる便秘を説明する重要な要素であり、疾患発症の 20 年前から腸管病理が始まる可能性が示唆されている。この末梢病変から中枢病理への進展を食い止めることが、疾患修飾療法の鍵となると考えられている。

近年、腸内細菌叢が神経変性疾患に関与していることが指摘されており、我々の研究室では潰瘍性大腸炎で行われている便移植療法をパーキンソン病に応用する計画を進めている。腸病変が疾患の初動であるならば、消化管をターゲットとした治療開発が今後の鍵を握ると考えられる。さらに、我々の研究では、脳内伝播能を持つ異常 Syn シードが血液中に存在することを見出しており、これにより通常の血液検査でリスク群をスクリーニングすることが可能となり、早期診断や予防的介入が現実のものとなると予想される。このように、末梢をターゲットとした治療戦略は、神経変性疾患の新たな治療法として大きな可能性を秘めている。

Innovative Therapeutic Strategies Targeting the Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Diseases

Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine
RIKEN Center for Brain Science, Neurodegenerative Disorders Collaborative
Laboratory

Abstract

Neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD), are strongly associated with aging as a major risk factor. With the advent of a super-aging society, a pandemic of neurodegenerative diseases is anticipated. In PD, a representative motor disorder, α -synuclein (α -Syn), the main component of Lewy bodies, has been found to accumulate in the retina, skin, and gastrointestinal tract. The dual-hit hypothesis suggests that neurodegenerative processes may originate from the olfactory bulb or the gut. Supporting this theory, epidemiological studies in Denmark have shown that vagotomy for gastric ulcers reduces the incidence of PD compared to groups with intact vagal branches. Similarly, appendectomy has been reported to lower the risk of developing PD. These findings underscore the critical role of the gut-brain axis in the pathogenesis of PD.

Beyond the gut, other peripheral organs also exhibit pathological changes. For instance, myocardial MIBG scintigraphy has proven effective in differentiating PD from other parkinsonian syndromes. It is included as a supportive criterion in the Movement Disorders Society's diagnostic criteria for PD. Gastrointestinal pathology, particularly in the gut, is significant in explaining PD-related constipation and is hypothesized to occur up to 20 years before the onset of central nervous system pathology. Halting the progression from peripheral to central pathology could pave the way for disease-modifying therapies.

Recent studies have highlighted the role of gut microbiota in Parkinson's disease (PD). Our laboratory is planning fecal microbiota transplantation (FMT), a treatment currently used for ulcerative colitis, as a potential therapeutic approach for PD. If gut pathology represents the initial trigger of the disease, targeting the gastrointestinal system could be a key strategy for future therapeutic development. Furthermore, our research has identified abnormal α -Syn seeds with prion-like propagation capabilities in the bloodstream. This discovery opens the possibility of screening at-risk populations through routine blood tests.

In conclusion, therapeutic strategies targeting peripheral pathology, particularly the gut-brain axis, are becoming increasingly feasible and hold promise for the development of innovative treatments for neurodegenerative diseases.