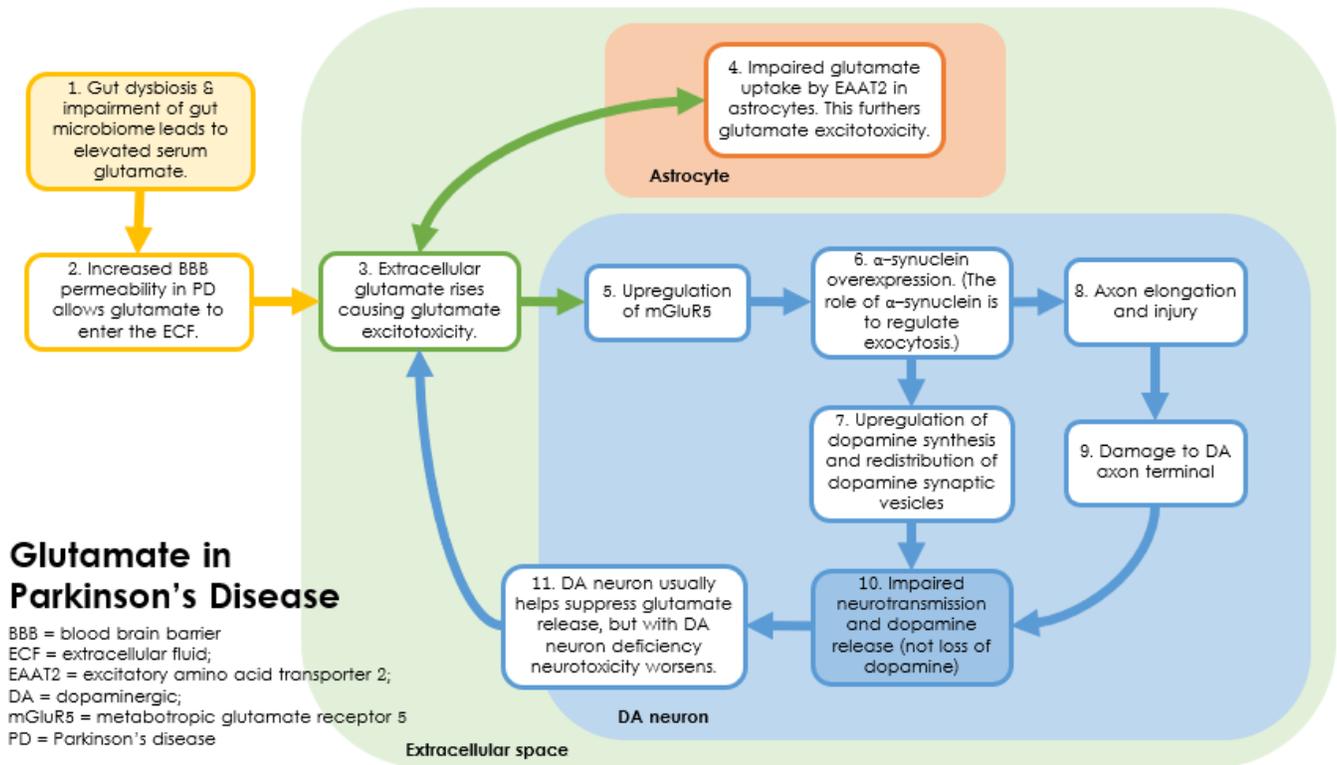




## NBI のパーキンソン病概要



### 1. 下記要因で血清グルタミン酸が上昇

#### a. グルタミン酸を代謝する細菌の消失

- **恒常的なアルカリ水の摂取**：小腸の pH が酸性の 6.0 から最大 8.4（アルカリ性）まで上昇、グルタミン酸を代謝する細菌の生存にはアルカリ性すぎる環境となる。
- **慢性的な制酸剤の服用**：腸の pH が 6.0 から 8.4 へ上昇、グルタミン酸を代謝する細菌が消化器系から消失する。
- **広域スペクトル抗生物質の頻繁な服用**：グルタミン酸を代謝する細菌が失われる傾向となる。



- a. **食事からのタンパク質の過剰な摂取** (Meldrum B., 1993) -空腹時の正常血清グルタミン酸量は 5-30umol/L だが NBI では空腹時血清グルタミン酸量が 12 時間の断食後も 215.6umol/L にまで上昇する例が観察されている。血清グルタミン酸量は常に 30umol/L (4.4ppm) 以下でなければならない (Stegink, 1979) 。

	Fasting Serum Glutamate (FSG)	Postprandial Serum Glutamate (PSG)	PSG - FSG
Nomral Level (μMol/L)	< 30	< 60	< 30
Minimum level (μMol/L)	11	22.7	0.9
Maxiumun level (μMol/L)	215.6	340.4	285

FSG higher than 60 μmol/L indicate diet related glutamate toxicity from consuming too much protein

PSG - FSG higher than 60 μmol/L indicate glutamate toxicity from lost of glutamate metabolize bacteria

PSG by itself has no clinical meaning

	空腹時血清グルタミン酸(FSG)	食後の血清グルタミン酸(PSG)	PSG-FSG
正常(uMol/L)	< 30	< 60	< 30
最低(uMol/L)	11	22.7	0.9
最大(uMol/L)	215.6	340.4	285

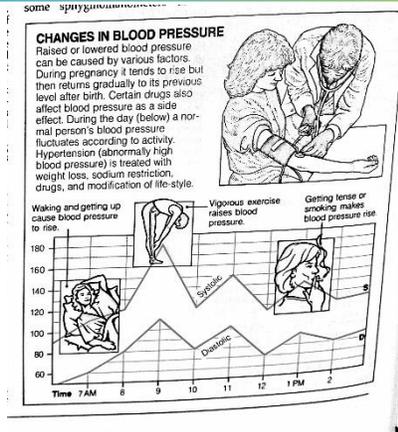
FSG が 60umol/L 以上の場合、タンパク質の過剰摂取による食事由来のグルタミン酸毒性を示唆する。

PSG-FSG が 60umol/L より高い場合、グルタミン酸を代謝する細菌の消失によるグルタミン酸毒性を示唆する。

PSG 自体は臨床的な意味を持たない。

## 2. 下記要因により、**BBB (血液脳関門) の透過性が上昇**

- 高タンパクの食事**(Meldrum B., 1993)により血清グルタミン酸が上昇し BBB の機能を阻害
- グルタミン酸を代謝する細菌の消失により、**血清グルタミン酸が上昇**
- 高血圧**：1993 年のタンのチームによる研究(Jian-ping Tang, 1993)では、慢性的な高血圧により脳のグルタミン酸量が 600%から 1,200%、上昇することが報告されている。
- 糖尿病**：造影 MRI 検査 (ガドリニウム) により、II 型糖尿病で血液脳関門の透過性が増加することが報告されている(J M Starr, 2003)。
- 激しい運動**でも収縮気血圧は容易に 180mmHg に上がる。



## 血圧の変化

血圧はいろいろな要因で上下します。妊娠中は上がりやすくなりますが子供が生まれると徐々に元の血圧に戻ります。また、薬にも副作用で血圧に影響を及ぼすものがあります。健康な人の血圧は日中、活動によって変化します。高血圧には体重を減らす、ナトリウムの摂取を制限する、服薬、生活習慣を変える、などの治療が行なわれます。

- 目覚めて起床すると血圧は上がります。
- 激しい運動でも血圧が上がります。
- 緊張や喫煙でも血圧は上がります。

### 3. アストロサイトの **NMDA 受容体**が過剰興奮しグルタミン酸の興奮毒性作用を誘発 (Jolanta elks, 1994) (Silburt, 2016)。

Glutamate: concentrations and affinities<sup>1</sup>

Approximate concentration in	
CSF	<1 μmol/L
Brain ECF	0.5–2 μmol/L
Plasma	30–100 μmol/L
Synaptic cleft	2–1,000 μmol/L
Brain (homogenate)	10 mmol/L
Synaptic vesicle	100 mmol/L
"Affinity" (ED <sub>50</sub> )	
GLT-1	1–20 μmol/L
NMDAR	2.5–3 μmol/L
mGluR2,3,4,8	5 μmol/L
mGluR1,5	10 μmol/L
AMPA	200–500 μmol/L
mGluR7	1,000 μmol/L

<sup>1</sup> CSF, cerebrospinal fluid; ECF, extracellular fluid; ED<sub>50</sub>, 50% effective dose; GLT, rat glial glutamate transporter; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; mGluR, metabotropic glutamate receptor; AMPAR, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor.

(Meldrum B. S., 2000)

Japanese translations for the table above:

グルタミン酸：各組織中の量  
 CSF: 脳内細胞外液血漿シナプス間隙液（細胞破砕液）シナプス小胞  
 (Meldrum B.S., 2000)

親和性?? (ED50) (The median effective dose (ED50) is a pharmacological term for the dose or concentration of a medication that produces a therapeutic effect in 50% of subjects taking it.)

NMDAR...mGluR7 (Fine as are in English)

<sup>1</sup> CSF: 脳脊髄液； ECF: 細胞外液； ED50: 50%有効量； GLT: ラットグリア細胞グルタミン酸トランスポーター； NMDAR: N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR 受容体)； mGluR: 代謝型グルタミン酸受容体； AMPAR: α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸型受容体 (AMPA 型グルタミン酸受容体)



4. **グルタミン酸由来の興奮毒性**：細胞外のグルタミン酸が酵素で分解されないため、シナプスに蓄積したグルタミン酸が主に興奮性アミノ酸トランスポーター(EAATs)に吸収される。グルタミン酸はリガンドゲートイオンチャネル(イオンチャネル型グルタミン酸受容体(iGluRs))に結合し、このチャネルおよび、あるGタンパク質共役受容体(代謝型グルタミン酸受容体(mGluRs))を活性化させて生理作用を発揮する。細胞外のグルタミン酸が多量に存在するとグルタミン酸受容体が過活性化し、中枢神経に興奮毒性作用をもたらすため、タイムリーにシナプス間隙からグルタミン酸が放出されることが重要である(Ji Wang, 2020)。

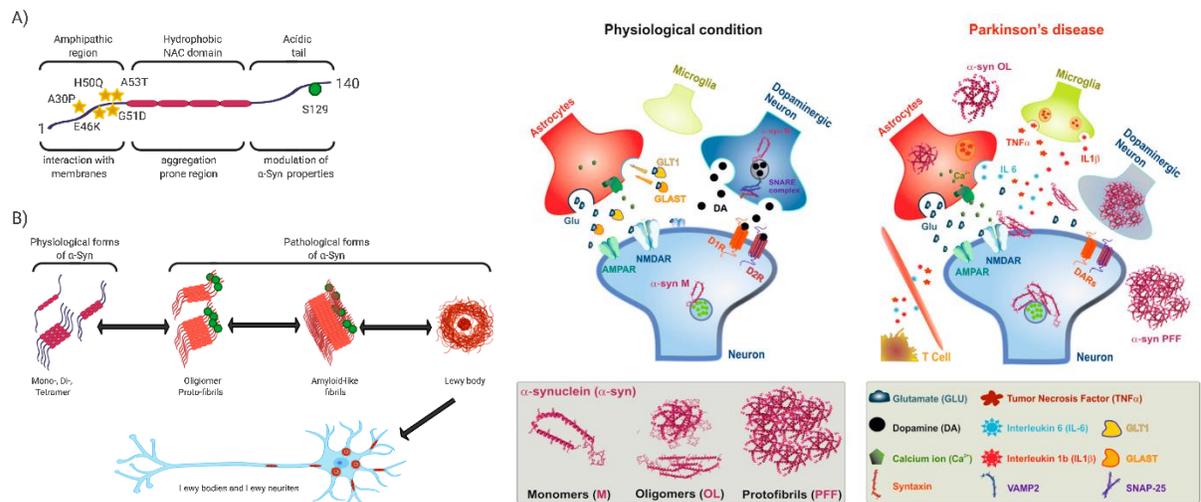
グルタミン酸由来の興奮毒性作用は主にグリア細胞によるグルタミン酸の再取り込み・グルタミン酸に反応する能力の障害に関係している。この現象はパーキンソン病を始め多くの神経変性疾患の特徴とされている(L.Iovino, 2020)。

5. **mGluR5 のアップレギュレーション**：グルタミン酸への曝露は大脳皮質初代培養において、海馬 HT-22 細胞における mGluR5 と mGluR1 の発現を促進する(Schubert, 1998)。
6.  **$\alpha$ -シヌクレインの大量発現**：この 20 年にわたる多数の実験・臨床研究により、小さい天然変性タンパク質である $\alpha$ -シヌクレインがパーキンソン病の病理に密接に関わってきている確証が得られてきている。 $\alpha$ -シヌクレインは、主に中枢神経系(CNS)のいくつかの神経伝達系におけるシナプス前部位に発現する。 $\alpha$ -シヌクレインの主な機能はシャペロン機能であり、特にシナプス小胞の蓄積と移動を制御し開口分泌を制御する機能であることが報告されている(Veronica Ghiglieri, 2018)。パーキンソン病は高齢社会に見られる神経変性疾患であり、 $\alpha$ -シヌクレインの異常な蓄積を特徴とする。多くの研究で、グルタミン酸による興奮毒性作用がこれらの疾患における神経変性に寄与していることが示唆されている。また、mGluR5 が $\alpha$ -シヌクレインに直接作用してその過活性を引き起こし、これにより、特定の神経細胞領域における興奮毒性細胞死が起きていると示唆されている。
7. **正常なドーパミン作用の阻害**： $\alpha$ -シヌクレインの過剰発現により、ドーパミンの合成量および含有量が増加し、ドーパミン作動性シナプス小胞の再分布が起こり、ドーパミン作動性神経細胞の変性に大きく寄与する(Pengxiu Caol., 2010)。
8. **軸索伸長と傷害**： $\alpha$ -シヌクレインは軸索傷害を伴う軸索伸長を促進する。疾患メカニズムに関しては、ヒトの脳において、パーキンソン病の初期段階で WMTs 内の大脳皮質三角錐のグルタミン酸作動性可塑性がより高くなる証拠が発見されている (Meir Schechter1, 2020) 。
9.  **$\alpha$ -シヌクレインの凝集により、ドーパミン神経細胞の軸索末端が損傷し、神経伝達が阻害される**：パーキンソン病では、軸索や軸索末端の損傷がドーパミン神経細胞の明らかな細胞死に先行して起こることから、病気のプロセスが軸索末端レベルで始まり、細胞体に影響を与えるように、逆及的に進行する可能性が示唆される。この知見はパーキンソン病患者の脳の解剖から得られたもので、発症時の



尾状核と被殻におけるドーパミン神経細胞軸索末端の損傷が、黒質でのドーパミン神経細胞の損失より大きいことを示唆している。

10. **パーキンソン病の実際の病理:**ドーパミン放出障害（ドーパミン自体の欠損ではない）は、黒質の軸索と末端における変性変化の進展と並行して進行した。線条体の神経支配密度は 60-80% 減少し、 $\alpha$ -シヌクレイン凝集体、軸索の膨潤、ジストロフィー軸索プロファイルなど、軸索損傷の徴候が多く見られた（Martin Lundblad1, 2012）。



## コメント

パーキンソン病はドーパミンが無くなるのではなく、ドーパミンの放出がうまくいかない病気です。人工ドーパミンで動きが可能になってもパーキンソン病の進行が止まったりパーキンソン病が治ったりしないのはこのためです。治療においては下記に留意が必要です。

1. 一食あたりのタンパク質摂取量を 5g に抑える。
2. GluTox™のバイオマーカーでグルタミン酸代謝細菌に働きかける必要があるとわかった場合は、グルタミン酸を代謝する細菌を復活させる。
3. EAAT、NMDA 受容体、mGluR5 受容体の機能を復活させる。
4.  $\alpha$ -シヌクレインの脳内の蓄積を解消する。
5. 軸索末端の再結合と再生を促す。
6. 神経再生により脳の損傷を修復する。



単一成分の医薬品でこれだけ多彩な役割を果たすのは困難です。RaphaN+などさまざまな機能を果たすニュートラシューティカル（機能性栄養補助）食品によって黒質およびそのドーパミン伝達経路が正常に作用するよう導くところに希望があるといえます。

RaphaN+は人工ドーパミンの代わりとなるものではなく、人工ドーパミンとの相乗作用をもたらすものです。RaphaN+はパーキンソン病の原因に働きかけ、グルタミン酸を代謝する細菌の消失によって脳に起きるあらゆる障害を修復します。いっぽう、人工ドーパミンの働きは、すぐ動きを可能にすることです。

## 参考文献

- Diana L. Price, E. R.-L. (2010). Alterations in mGluR5 Expression and Signaling in Lewy Body Disease and in Transgenic Models of Alpha- Synucleinopathy – Implications for Excitotoxicity. *PLoS ONE*, 1-16.
- J M Starr, J. W. (2003). Increased blood–brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74, 70–76.
- Ji Wang, F. W. (2020). Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 1-12.
- Jian-ping Tang, Z.-Q. X. (1993). INCREASED BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY OF AMINO ACIDS IN CHRONIC HYPERTENSION. *Life Sciences*, Vol. 53, , 417-420.
- Jolanta elks, F. W. (1994). Selective Increase of NMDA-Sensitive Glutamate Binding in the Striatum of Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease, and Mixed Parkinson’s Disease/Alzheimer’s Disease Patients: An Autoradiographic Study. *The Journal of Neuroscience*, November 1994, 14(11):, 6317-6324.
- L. Iovino, M. T. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 151-164.
- Martin Lundblad<sup>1</sup>, M. D. (2012). Impaired neurotransmission caused by overexpression of  $\alpha$ -synuclein in nigral dopamine neurons. *PNAS* | February 28, 2012 | vol. 109 | no. 9 | , 3213–3219.
- Meir Schechter<sup>1</sup>, J. G.-E. (2020). A role for  $\alpha$ -Synuclein in axon growth and its implications in corticostriatal glutamatergic plasticity in Parkinson’s disease. *Molecular Neurodegeneration* (2020) 15:24, 1-21.
- Meldrum, B. (1993). Amino acids as dietary exitotoxins: A contribution to to understanding neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 18(0165-0173), 293-314. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401596/>
- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology & pathology. *American Society for Nutritional Sciences*, 1007-1015.



- Pengxiu Cao<sup>1</sup>, Y. Y. (2010). Alpha-Synuclein Disrupted Dopamine Homeostasis Leads to Dopaminergic Neuron Degeneration in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*, 1-8.
- Schubert, Y. S. (1998). The Activation of Metabotropic Glutamate Receptors Protects Nerve Cells from Oxidative Stress. *The Journal of Neuroscience*, September 1, 1998, 18(17), 6662–6671.
- Silburt, K. X.-A. (2016). Glutamate Induces Blood–Brain Barrier Permeability through Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors. *The Journal of Neuroscience*, December 7, 2016 • 36(49):, 12296 –12298.
- Stegink, F. B. (1979). Factors Affecting Plasma Glutamate Levels in Normal Adult Subjects. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry & Physiology*, 333-351.
- Veronica Ghiglieri, V. C. (2018). Alpha-Synuclein: From Early Synaptic Dysfunction to Neurodegeneration . *Frontiers in Neurology*, 1-14.