

## 学位請求論文の内容の要旨

|  |                            |
|--|----------------------------|
| 論文提出者氏名  | 脳神経科学領域 脳神経病態内科学分野 氏名 中村崇志 |
| <p>(論文題目)</p> <p><b>Axon terminal hypertrophy of striatal projection neurons with levodopa-induced dyskinesia priming</b><br/> (レボドパ誘発ジスキネジアのプライミングにおける線条体神経細胞の軸索終末肥大)</p>   |                            |
| <p>(内容の要旨)</p> <p>[背景]<br/> レボドパはパーキンソン病に最も有効な治療薬だが、多くの患者はレボドパ誘発ジスキネジア (LID)というコントロール困難な異常運動を起こす。LID 発症には線条体出力神経細胞を中心とする神経回路のシナプス伝達の可塑的異常が重要な役割を果たしている。パーキンソン病モデルラットに対する高用量 (50 mg/kg) レボドパ慢性投与で LID 様異常運動の発現、線条体直接路神経細胞の樹状突起上スパイン肥大や投射先である淡蒼球内節の神経終末肥大が報告されている。</p> <p>[目的]<br/> 今回の研究ではパーキンソン病モデルラットに対する治療用量 (6 mg/kg) のレボドパ投与で起こる異常行動を観察し淡蒼球内節神経終末の形態変化を電子顕微鏡で評価した。</p> <p>[方法]<br/> 雄の Wister rat を用いて、右黒質・線条体の投射経路へ 6-OHDA を注入し、アポモルフィンテストでドパミン脱神経が確認された個体を PD モデルラットとして採用した。プラセボ群、レボドパ投与期間 3・7・14 日間の群、レボドパ+8-OH-DPAT 投与 14 日間の群の、合計 5 群 (それぞれ n= 4) に分けた。実験に追加した 8-OH-DPAT はセロトニン 1A 受容体アゴニストで、レボドパ投与による線条体ドパミン濃度の変動を小さくし、異常行動を抑制する効果が先行実験 (レボドパ 50 mg/kg) で示されており、今回の形態学的変化の検討に追加した。各種薬剤投与は 1 日 2 回腹腔内へ注射し、行動実験は Day 1・3・7・14 に行った。Abnormal involuntary movement score (AIM スコア) を薬物投与 20 分毎に 180 分間計測した。このスコアはラットの異常行動を 4 つに分類したもので、病側への回転運動を起こす locomotor activity、病側へ体幹をねじる動きを起こす axial dystonia、病側前肢を不規則に動かす limb ジスキネジア、口部や舌の不規則な動きを起こす orolingual ジスキネジアに分類され、後 3 者がレボドパ誘発ジスキネジアの評価に相当すると言われており、後 3 者の合計スコア ALO-AIM スコアも評価に追加した。</p> <p>[結果]<br/> プラセボ群では異常運動を認めなかった。レボドパ投与期間による比較では orolingual ジスキネジアの Day 1 vs Day 3、locomotor activity・ALO-AIM の Day 3 vs Day 7・14、axial dystonia の Day 3 vs Day 7 で投与期間の延長に伴ってスコアの有意な上昇を認めた。さらに locomotor activity、axial dystonia、limb ジスキネジアの Day 1 vs Day 3・7・14、orolingual ジスキネジアの Day 1 vs Day 7・14 の比較ではより顕著なスコア上昇を認めた。また、レボドパ投与群をプラセボ群と比較すると、limb ジスキネジア</p> |                            |

の Day 1 を除いた全ての日の、全ての AIM サブタイプで有意なスコア上昇を認めた。レボドパ投与群を 8-OH-DPAT 併用群と比較すると、axial dystonia の Day 1・14 で有意なスコア上昇を認め、locomotor activity の Day 7、limb ジスキネジアの Day 3・7・14、axial dystonia の Day 3・7、orolingual の Day 1・3・7・14、ALO-AIM の Day 1・3・7・14 ではより顕著なスコア上昇を認めた。電子顕微鏡による淡蒼球内節の観察では、レボドパ投与群のドパミン脱神経側の神経終末は対側と比較して Day 7・14 で有意に肥大していた。またレボドパ投与期間別の比較ではレボドパ投与 14 日群のドパミン脱神経側の神経終末がプラセボ群、レボドパ投与 3 日群、8-OH-DPAT 併用群と比較して有意に肥大していた。神経終末に含まれるシナプス小胞の数はドパミン脱神経側で対側と比較して Day 7・14 で有意に増大していた。また、ドパミン脱神経側の比較ではレボドパ投与 14 日群でプラセボ群や 8-OH-DPAT 併用群と比較して有意に増大していた。

#### [考察]

本研究においては片側 PD モデルラットに対する治療用量 (6 mg/kg) のレボドパ反復投与を行うと、投与期間依存的に異常行動が増悪し、淡蒼球内節が肥大していくことが確認された。また面積の増大に伴い、内蔵するシナプス小胞の数も増加した。8-OH-DPAT 併用群では神経終末の肥大やシナプス小胞の数の増大は抑制された。

過去の諸研究成果からジスキネジアは線条体 D1 受容体への反復する異常刺激が原因と考えられており、D1 受容体の過敏性や直接路神経細胞におけるシグナル伝達の過反応が確認されている。先行実験で、片側 PD モデルラットに高用量レボドパ (50 mg/kg) の反復投与を行い LID モデルとしたラットの淡蒼球内節の免疫電顕で、肥大した神経終末は VGAT 陽性かつダイノルフィン陽性、サブスタンス P 陽性であることが示されている。これは肥大しているのが直接路の神経終末であることを意味し、その神経終末に GABA が蓄積されていることを意味する。また、同モデルにおいてはレボドパ投与による淡蒼球内節での GABA 遊離が著明に増加していることが示されている。

#### [結論]

今回の我々の実験結果により、治療用量 (6 mg/kg) のレボドパでも投与の反復に伴って異常行動が増加し、淡蒼球内節の神経終末も徐々に肥大していくという過程が確認された。これは LID のプライミングを反映した形態的变化と考えられる。