

機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 船水章央
<p>(論文題目)</p> <p>Morphological dendritic spine changes of medium spiny neurons in the nucleus accumbens in 6-hydroxydopamine-lesioned rats treated with levodopa</p> <p>(レボドパ反復投与によるパーキンソン病モデルラットの側坐核中型有棘細胞スパインの形態変化)</p>	
<p>(内容の要約)</p> <p>緒言</p> <p>パーキンソン病 (PD) へのレボドパ治療中に、ドパミン調節異常症候群 (DDS) がみられる。DDS では病的なレボドパへの渴望による過剰内服などの行動障害がみられ、側坐核を含む脳内報酬系の活性化がその原因として考えられている。レボドパ誘発ジスキネジア (LID) はレボドパ治療中に起こる運動合併症であるが、DDS 患者は常に LID が伴うこと、また LID は線条体の、DDS は側坐核でのレボドパ投与後のドパミン濃度の変動が大きいこと、から LID と DDS は共通の分子異常基盤を有すると考えられている。私たちは、PD モデルおよび PD モデルにレボドパを反復投与した LID モデルの線条体で Medium spiny neuron (MSN) のスパインの形態変化を明らかにし、LID の発現機序を形態的に明らかにしてきた。LID に比べ DDS の発現機序の解明は遅れている。それは DDS を再現する動物モデルが未だないからである。そこで今回、DDS の発現機序の一端を明らかにする目的で、LID モデルを用いて側坐核 MSN の形態学的変化を検討した。</p> <p>方法</p> <p>モデル動物の作成</p> <p>コントロール 8 匹、PD モデル 5 匹、レボドパ反復投与を行った PD モデル (PD-レボドパ群) 8 匹、レボドパ反復投与を行ったコントロール (コントロール-レボドパ群) 8 匹を作成した。週齢 10 週目に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を右内側前脳束へ注入してドパミン脱神経し PD モデルを作成した。術後 2 週にアポモルフィン皮下投与 (0.05 mg/kg) を行い、左方向への回転運動が誘発されること (投与後 15 分からの 5 分間で 20 回転以上) によりドパミン脱神経を確認した。レボドパ (50 mg/kg) 投与はベンゼラジド (12.5 mg/kg) とともに、術後 8 週から朝夕 2 回/日、連日 14 日間、腹腔内投与した。コントロール群には同様の時期に生食を腹腔内投与した。PD-レボドパ投与群ではジスキネジアが誘発され (LID モデルと考えられる)、一方コントロール-レボドパ群ではジスキネジアは誘発されなかった。</p> <p>側坐核 MSN スパイン計測</p> <p>上記過程で作成した生後 20 週のラットを薬物投与の 12 時間後に還流固定後、右側坐核</p>	

を含む 250 μ m の冠状断脳切片を作成した。切片を DAPI (4', 6-diamidino-2-phenylindole) により細胞核を可視化した。次いで、側坐核の機能的に異なる core と shell の MSN 細胞体に Lucifer Yellow を注入することにより樹状突起とスパインを可視化し、共焦点顕微鏡で観察・撮像し、画像解析ソフト「Neurolucida」を用いてスパインの密度とスパイン頭部の体積を計測した。

結果

PD モデルではコントロールに比べ有意に core と shell 両方で MSN スパイン密度が低下したが、レボドパ投与 (PD-レボドパ群) によりその減少は回復した。一方、PD モデルのスパイン頭部の体積はコントロールとの有意差を認めなかったが、PD-レボドパ群では PD モデルに比べ core と shell でスパイン頭部の体積は増加した。また、core においては、PD-レボドパ群ではコントロールに比べ有意にスパイン頭部の体積の上昇が認められた。コントロール-レボドパ群では shell においてコントロール群と比べ有意なスパイン頭部の体積が増加した。

考察

今回の研究で明らかになったことは、ドパミン脱神経により core と shell 両方で MSN の樹状突起スパインは減少すること、LID が生じるレボドパ投与によりその減少が回復すること、またその回復にはスパインの肥大が伴うこと、である。これらの形態変化は PD モデルおよび LID モデルの線条体での MSN スパインの形態変化と類似している。このように PD モデルにレボドパを投与すると線条体と同様のスパインの形態変化が側坐核にも起こることが確認できた。スパインの大きさはシナプス可塑性に (大きなスパインは長期増強に、小さなスパインは長期抑圧に) 関与している。したがってレボドパ反復投与を受けた PD モデルの側坐核 MSN のスパインはより長期増強が起こりやすくなっていることが予測され、スパイン強度が高まっていると言える。LID モデルの線条体 MSN スパインが過敏性を獲得するように、本モデルの側坐核 MSN も皮質からのグルタミン酸刺激に対して過敏性を獲得しているものと推定される。正常ラットにレボドパを投与すると、shell でのみスパインが肥大したが、全く行動変化はみられなかった。このことは側坐核の core の MSN スパインの肥大がよりレボドパ投与によって生じる行動異常には重要である可能性を示唆している。また、側坐核 MSN スパインの肥大はコカイン反復投与後の離脱時にも見られる形態変化であり、薬物依存と深く関係しているとされる。このように側坐核 MSN スパインの肥大はレボドパ依存の基盤となる形態変化の可能性がある。この研究の制限として、まず適切な DDS モデルがなく、LID モデルを代用としていることがあり、今後のモデル開発が待たれる。

※ 論文題目が英文の場合は、()内に和訳を付記

※ 医共様式1「学位請求論文の内容の要旨」を引用でも可