

概要

令和2年度(第25回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

L-ドパ誘発ジスキネジアの発症機序の解明

(Elucidating the pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesia)

弘前大学医学部附属病院 脳神経内科 助教
西 寫 春 生

はじめに

パーキンソン病 (PD) は無動・寡動, 筋固縮, 振戦を特徴とする神経変性疾患である。高齢化に伴い患者数が増加しており, 今後も激増が予想されている。L-ドパは PD に対する治療効果が最も高い薬剤だが, 長期反復使用することで次の内服前に薬効が切れてしまうウェアリング・オフや, 異常な不随意運動であるジスキネジアなどの運動合併症が必発であり, 診療上の最大の問題点となっている。L-ドパ以外の数々の抗 PD 薬はほとんどが運動合併症に対応するために開発されてきたと言って過言ではない。運動合併症に対して最も有効な治療法は脳深部刺激療法やL-ドパ持続経腸療法である。しかし前者は脳内に電極を設置する手術が必要であり, 後者は胃瘻を造設して空腸投与用チューブを留置する必要がある。どちらも侵襲的である。患者数の増加や, 発症から20年以上に及ぶ長い経過を考えると, より簡便な治療法が求められているが, そのためにはまず運動合併症の病態の解明が必要である。

我々は運動合併症のうちL-ドパ誘発ジスキネジアの発症機序解明と治療法開発を目的にモデルラットを用いた研究を行ってきた。

L-ドパ誘発ジスキネジアに伴う線条体出力神経細胞の可塑的变化

PD では中脳黒質のドパミン神経の脱落の結果, 線条体を中心とする運動制御回路が障害されて無動・寡動や筋固縮などの運動症状を発症する。線条体の神経細胞の大部分を占めるのは spiny projection neuron (SPN) と呼ばれる出力神経細胞である。SPN には D1 受容体を発現して直接路を形成する細胞と D2 受容体を発現して間接路を形成する細胞の2種類があることが知られている。L-ドパ誘発ジスキネジアに伴う SPN の電気生理学的異常について, 2003年に Picconi らが直接路 SPN の lack of depotentiation (高頻度刺激で誘導された long term potentiation が低頻度刺激でもリバースされずに持続してしまう) を報告している。我々は SPN の機能異常がジスキネジアの発現・悪化の主役であろうと考え, ジスキネジアモデルラットの SPN の入力部及び出力部のシナプスの形態や機能の可塑的变化についての研究を行った。

雄のウィスターラットを用い, 10週齢時に6-hydroxydopamine という神経毒を右の内側前脳束に注入することにより片側 PD モデルラットを作成した (左半身にパーキンソニズムが出現する)。PD モデルラットにL-ドパ 50mg/kg を1日2回, 2週間反復投与すると, PD 患者のL-ドパ誘発ジスキネジアに相当するような異常な不随意運動を強く発現するようになる。これらのラットをジスキネジアモデルとし, まずは SPN の入力部シナプスの変化を調べた。ドレブリン免疫染色でジスキネジアモデルの線条体を観察したところ, 免疫染色陽性の構造物が肥大していた。ドレブリンは神経細胞樹状突起上スパイン

に比較的特異的に局在しているので、この所見はSPNのスパインの肥大を示唆している¹⁾。この形態変化についてさらに詳細に検討するために逆行性トレーサーを用い直接路と間接路を形成する SPN を弁別した。具体的には脳摘出の4日前に淡蒼球内節（げっ歯類では entopeduncular nucleus が相当）に Fast Blue を注入することで直接路 SPN を、淡蒼球外節（げっ歯類では globus pallidus が相当）に注入することで間接路 SPN を蛍光標識した。断頭して脳切片作成後、標識された細胞にパッチクランプ法を応用して蛍光色素 Lucifer Yellow を注入し樹状突起末端まで可視化した。このように可視化された SPN を共焦点顕微鏡で観察して解析したところ、直接路の SPN でスパインの頭部が肥大していることを発見した²⁾。直接路 SPN が興奮性入力に対する過敏性を獲得していることが示唆され、これは先行する直接路 SPN における lack of depotentiation の報告と合致する所見であった。さらにこの直接路 SPN の投射先である淡蒼球内節を、同様のモデルラットを用いて調べた。Klüver-Barrera 染色と光学顕微鏡による観察ではジスキネジア発現に伴い淡蒼球内節の体積が大きくなっていることが分かった。さらに電子顕微鏡で詳細に観察すると、ジスキネジアモデルの淡蒼球内節では直接路 SPN の軸索終末が gamma-aminobutyric acid (GABA) を大量に含んで肥大していた。Microdialysis の技術を用いて淡蒼球内節における GABA 濃度を調べたところ、L-ドパが投与されジスキネジア様異常運動がおこった時に濃度が上昇していた。L-ドパ誘発ジスキネジアの発現が、直接路 SPN の軸索終末に蓄積されている GABA が淡蒼球内節に大量に放出されることと関連していることを証明したと言える³⁾。すなわち、直接路 SPN 神経終末への GABA の蓄積が L-ドパ反復投与によるジスキネジアのプライミング（準備状態）の本態であり、GABA の放出による淡蒼球内節神経細胞の過抑制がジスキネジア出現の直接の原因であることが明らかになった。

L-ドパ誘発ジスキネジアと線条体以外の脳部位のシナプス可塑性について

L-ドパ誘発ジスキネジアモデルラットの、線条体以外の脳部位における神経細胞の形態変化も調べた。運動皮質の Intratelencephalic-type Neuron 及び Pyramidal tract-type Neuron でも、ジスキネジア様異常運動の発現に伴って樹状突起上スパインの頭部肥大がみられた。さらに前頭前野皮質の Pyramidal tract-type Neuron でも L-ドパ投与に伴うスパインの肥大を確認した。側坐核の core 及び shell の神経細胞においても同様のスパイン肥大を見出した。ジスキネジアモデルにおいて脳各所の神経細胞が興奮性入力に対する異常な過感受性を獲得していることが示唆された。前頭前野や側坐核は種々の精神疾患、精神症状との関連が深い部位である。PD において、L-ドパ誘発ジスキネジアだけでなく、ドパミン調節異常症候群などの L-ドパ治療と関連する精神症状に関しても、神経細胞樹状突起上スパインの可塑的形態変化が背景となっている可能性が考えられた。これらの L-ドパ治療に伴う脳各所のスパインの形態変化に関する研究成果は2018年に Movement Disorders 誌に総説としてまとめて発表した⁴⁾。

L-ドパ誘発ジスキネジアに影響を与える薬物

ジスキネジア治療薬の開発を目指して L-ドパ代謝に影響を与える薬物についての研究を進めた。まず、PD 状態における L-ドパの代謝について従来の研究報告をまとめた総説を発表し⁵⁾、治療薬の候補や、逆にジスキネジアを悪化させうる薬剤について検討した。

PD モデルラットに L-ドパを投与した際の異常運動に対する、デュロキセチンやゾニサミドの修飾効果を調べた。デュロキセチンを5日間投与すると、L-ドパ単回急性投与後の回転行動やジスキネジア様の異常運動が増強された。またゾニサミドを L-ドパと併用投与した時、初回は回転行動もジスキネジア様の異常運動も L-ドパ単独投与と差がなかったが、14日反復投与後にはどちらもゾニサミド併用群で増強していた。両薬剤とも L-ドパの代謝を修飾してその効果を高める作用を持つことが示唆された。さらにデュロキセチンについては臨床研究も行い、L-ドパの運動症状改善効果を増強すること、一方で L-ドパ誘発ジスキネジアを悪化させる可能性があることを示して報告した。

今後の展望

現在はL-ドパ誘発ジスキネジアの発症機序の詳細についての研究をさらに進めつつ、抗ジスキネジア薬及びその候補薬剤の効果についてモデルラットを用いて検証を行っている。具体的には、線条体SPNの神経終末における病理変化を、種々のL-ドパ用量・投与期間別に検討している。また、すでに臨床で使用されているアマンタジンの抗ジスキネジア効果の反復投与時の持続・減弱についての検証や、抗てんかん薬として使用されている α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体拮抗薬のペランパネルの抗ジスキネジア効果の有無の検討を、モデルラットを用いて行っている。

文献

- 1) Nishijima H, Arai A, Kimura T, Mori F, Yamada J, Migita K, Wakabayashi K, et al. Drebrin immunoreactivity in the striatum of a rat model of levodopa-induced dyskinesia. *Neuropathology*. 2013;33:391-6.
- 2) Nishijima H, Suzuki S, Kon T, Funamizu Y, Ueno T, Haga R, Suzuki C, et al. Morphologic changes of dendritic spines of striatal neurons in the levodopa-induced dyskinesia model. *Mov Disord*. 2014;29:336-43.
- 3) Nishijima H, Mori F, Arai A, Zhu G, Wakabayashi K, Okada M, Ueno S, et al. GABA storage and release in the medial globus pallidus in L-DOPA-induced dyskinesia priming. *Neurobiol Dis*. 2020;143:104979.
- 4) Nishijima H, Ueno T, Funamizu Y, Ueno S, Tomiyama M. Levodopa treatment and dendritic spine pathology. *Mov Disord*. 2018;33:877-88.
- 5) Nishijima H, Tomiyama M. What mechanisms are responsible for the reuptake of levodopa-derived dopamine in parkinsonian striatum? *Front Neurosci*. 2016;10:575.