パーキンソン病動物モデルの作製とタクロリムスによるその実験的治療に関する研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 坂尻, 顕一
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15493

学位授与番号	医博乙第1470号
学位授与年月日	平成10年12月16日
氏　　名	坂 尻 顕 一
学位論文題目	パーキンソン病動物モデルの作製とタクロリムスによるその実験的治療に関する研究
論文審査委員	主 査　教 授　高 守 正 治
	副 査　教 授　山 下 純 宏
	教 授　越 野 好 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

近年，タクロリムス（FK506）は，免疫抑制作用以外に，グルタミン酸による神経細胞死を抑制する作用をもつことから，免疫性疾患のみならず，神経変性疾患への応用が期待される。本研究ではパーキンソン病の新しい治療方法を開拓するため，本病の動物モデルを作製し，以下の実験を行った。

1）黒質神経細胞に対しグルタミン酸による神経毒性を有するとされる1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine（MPTP）をC57Black/6N成熟マウスに投与してパーキンソン病動物モデルを作製した。すなわち，MPTP20mg/kgを1日1回2日間皮下投与すると，第9日には線条体ドーパミン（DA），およびその代謝産物ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC），ホモバニリン酸（HVA）濃度はそれぞれ正常マウスの29.5%，37.6%，55.9%に減少した。また，病理学的に黒質，線条体におけるチロシン水酸化酵素抗体による免疫組織学的検討で染色性の低下を認め，パーキンソン病動物モデルの成立が確認された。

2）このMPTPによる疾患モデルの作出にあたり，FK506 2.5mg/kg体重をMPTP皮下投与の前2日（1日2回），後1日（2回）腹腔内投与すると，MPTPによる線条体DA，DOPAC濃度の減少は有意に抑制された。この抑制効果は，FK506 5あるいは10mg/kg体重の高濃度投与では減弱した。

3）FK506 10mg/kg体重を1日2回3日間腹腔内単独投与しても，線条体DA，DOPAC，HVA濃度は正常対照群と有意差がなかった。

以上の結果から，FK506はC57Black/6N成熟マウスにおいてMPTPの黒質神経細胞毒性に対し至適濃度で神経保護効果を有すると推定される。その機序は，FK506がカルシニュリンの活性を阻害することにより，MPTPによるグルタミン酸神経毒性を減弱させたものと推察した。なお，FK506にはカルシニュリンの活性阻害のほかに，濃度依存性の，リアノジン受容体，イノシトール3リン酸受容体を介する胞体内カルシウム濃度の上昇作用や，Kコンダクタンス阻害による胞体内へのカルシウム流入を促進する作用，および脱分極時のグルタミン酸放出促進作用があることから，高濃度では効果が減弱したものと考察した。

本研究は，神経細胞死抑制の観点から，難治性の神経変性疾患の治療薬開発に展望を開き，神経内科治療学に寄与する労作と評価された。