

論文内容要旨

論文題目：1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)
誘発一側性サルパーキンソンモデルの確立およびパーキンソン様症状
発現と睡眠障害発現の相関

所属部門： 分子疫学 部門
所属講座： 生体分子機能学 講座
氏 名： 藤井 雅典

【内容要旨】 (1,200 字以内)

サルに 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与することで、パーキンソン病に近いモデルを作製できるが、作製方法についての詳細な記載はあるものの、発症率は不明なため、動物実験を計画する上で課題となる。今回、一側性パーキンソン病モデルを作製するため、16 頭の 2-3 才の雄カニクイザル (*Macaca fascicularis*) の片方の総頸動脈に、20 分間持続で MPTP (0.6mg/kg) の投与を 1 週間間隔で 2 回行った。投与の約 1 ヶ月後から次の 5 項目について症状の検討を行った。(1)パーキンソン病様症状のスコアリング、(2)平時及び溶媒投与時の巡回行動、(3)ドーパミン受容体作用物質 apomorphine 投与時の巡回行動、(4)ドーパミン前駆物質 L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) 投与時の巡回行動、(5)巡回行動の L-DOPA 用量依存性。その結果に基づいて、16 個体の中から 9 個体を選抜した。6 ヶ月後にその内 8 個体について、線条体を摘出しドーパミン量を測定した。MPTP 投与側のドーパミン量は非投与側と比べ 1/40 以下に減少していた。MPTP を用いて約半数のカニクイザルにパーキンソン病症状を惹起することに成功した。

パーキンソン病患者の多くは、不眠や不安、寝返り不能、レストレスレッグ症候群 (むずむず脚)、瞬き、不規則な生活などによる睡眠障害を発症する。治療法の開発には睡眠障害モデルの確立が求められる。8-9 才の雄カニクイザル 4 頭についてテレメトリー法を用いて無拘束下に 24 時間脳波を測定した。全頭において明期に覚醒、暗期に睡眠という概日リズムを示した。前半の方法により MPTP を投与したところ、4 頭中 2 頭は重篤な症状を示し、1 頭は中度のパーキンソン病様症状が両側に発現し、残る 1 頭は一側性のパーキンソン病モデルとなった。

重篤な 1 頭(#1)及び中度の両側に発症した 1 頭(#2)について脳波の測定から、両個体とも明期に覚醒、暗期に睡眠という傾向が不明瞭となり、概日リズムの乱れが認められた。#1 では睡眠の断片化、REM 睡眠の減少、浅い睡眠の増加が観察され、進行したパーキンソン病の特徴が確認された。#2 は REM 睡眠の減少を認めた。L-DOPA 投与後は両個体とも一時的に覚醒時間が持続した。#1 について黒質の tyrosine hydroxylase (TH) 陽性細胞を調べたところ、ドーパミン神経が両側とも完全に消失していた。中度の症状を両側に発現した #2 の黒質は、TH 陽性細胞は一部残存し、消失の程度は左右に差がなかった。

本研究により、MPTP 投与によって約半数のカニクイザルでパーキンソン病モデルの作製が可能なこと、さらに、作製したモデル動物を用いたテレメトリー法による検討からパーキンソン病に伴う睡眠障害と類似の症状を示すことが明らかになり、パーキンソン病に伴う睡眠障害の治療法開発へ貢献が期待される。

平成 20年 1 月 28日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 藤井 雅典

論文題目：1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 誘発一側性サルパーキンソンモデルの確立およびパーキンソン様症状発現と睡眠障害発現の相関

審査委員：主審査委員

藤井 順 逸



副審査委員

大谷 浩 一



副審査委員

栗田 啓 司



審査終了日：平成 19年 12 月 27日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

パーキンソン病は加齢に伴い発症頻度が著しく増すため、高齢化社会ではとりわけ重要な疾患であるにもかかわらず、治療法は限られている。有用な治療薬の開発には、パーキンソン病病態モデル動物の開発が必要である。ヒトに近いサルをモデル動物として、病態の解析や治療薬を評価することは極めて有用であり、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与することで、パーキンソン病に近い病態モデルを作製できることが知られている。しかし、サルを用いた研究に関しては多数の報告があるものの、発症率については明確に述べられていない。このように発症率が明確になっていないことは、サルのような貴重な実験動物を用いて研究計画を立てる上で支障をきたす。そこで本研究ではまず、カニクイザルに MPTP を投与してパーキンソン病様モデルを作製し、パーキンソン病に関連する症状について評価を行なうことで、発症率を推定した。その上で、同様にして作製したサルのパーキンソン病様モデルを用いて、患者に高頻度に見られる睡眠障害について、脳波測定による解析を行った。

まず、雄のカニクイザル 16 個体に、片方の総頸動脈から MPTP (0.6mg/kg) を 1 週間間隔で 2 回投与し、1ヶ月後に 5 項目にわたって症状を評価した。16 個体中 9 個体がパーキンソン病症状を示したので、その内 8 個体については 6 ヶ月後に線条体中のドーパミン量を測定したところ、対照に比べてドーパミン量が 1/40 に低下しており、パーキンソン病モデルと確認された。以上のように、本方法により、雄カニクイザルの半数にパーキンソン病様症状を惹起する事が分かった。次に、この確立した方法を用いて、4 個体の雄カニクイザルに MPTP を投与することでパーキンソン病様症状を惹起し、無拘束下の 24 時間脳波をテレメトリー法を用いて測定した。その結果、MPTP 投与前は明期に覚醒し暗期に睡眠するといった、ヒトに似た概日リズムを示したが、MPTP 投与によりパーキンソン病様症状を示した個体では、概日リズムに乱れが認められた。この個体にドーパミン前駆物質の L-DOPA を投与すると、覚醒時間の持続が認められ、ヒトの場合と同様に薬効が確認された。さらに、黒質のドーパミン神経の消失といった病理所見からも、ヒトの病態に近い事が明らかとなった。

本論文では、MPTP をカニクイザルに投与することで、半数の個体にパーキンソン病様を惹起することを明らかにした。更に、作製した病態モデルを用いて、無拘束下に 24 時間脳波をはじめ測定し、睡眠障害の解明と治療薬を開発する上で有用な手段となることを示した。このように本研究は医科学の進歩発展に資することから、博士 (医科学) の学位に値すると判断した。

(1, 200 字以内)