

# AL10 ドパミンニューロン保護および再生に関する分子薬理学的研究 Molecular Pharmacological Studies on Dopaminergic Neuroprotection and Regeneration

北村 佳久 (Yoshihisa KITAMURA)

京都薬科大学薬学部生命薬科学系病態生理学分野 (Department of Neurobiology, Kyoto Pharmaceutical University)

老年期に高頻度に発症する神経変性疾患の一つとしてパーキンソン病がある。パーキンソン病脳において、黒質-線条体系のドパミンニューロンの顕著な脱落および生残するニューロン内での変性 $\alpha$ -シヌクレインを主成分とした凝集体 (レビー小体) 形成が知られている。しかし、パーキンソン病における治療薬は現在、対症療法薬がほとんどである。日本は世界最高レベルの長寿国、さらに少子高齢化社会となりつつあり、老年期に発症するパーキンソン病の根本的治療を目指した新規治療法の開発および創薬は重要である。私は、非麦角系D2/D3 受容体アゴニスト、抗酸化分子およびケミカルシャペロンなどのドパミンニューロン保護メカニズムを解析し、さらにドパミンニューロンの再生を目指した研究を展開している。本講演では、これまでに得られた知見について紹介する。

非麦角系D2/D3 受容体アゴニスト (プラミペキソール、タリペキソール) は、パーキンソン病の運動機能障害の改善を目的に開発されたが、私達の研究によりアポトーシス抑制タンパク質である Bcl-2 の発現増強を引き起こすこと、さらに抗酸化作用および変性タンパク質の凝集抑制作用をもつことを世界に先駆けて明らかにした。近年、欧米において塩酸プラミペキソール (ビ・シフロール) の服用により、初期のパーキンソン病症状の進行が遅延されると報告されている。つまり、この臨床治療メカニズムの一端を証明することができた。

マウス胚性幹 (ES) 細胞をニューロンに分化誘導後、ラット半側性パーキンソン病モデルおよびラット脳梗塞モデルに移植し、ドパミンニューロン依存性の運動機能障害の改善を明らかとした。現在、ES細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞は再生医療の切り札として期待されているが、これらの細胞からニューロンネットワークの正しい再構築は未だ成功していない。そこで、再生能力が高い扁形動物プラナリアにおけるドパミンニューロンの同定・可視化、さらにその機能解析を行った。プラナリアは通常、線毛を使って明るい所から暗い方へ移動するが、線毛を除去すると筋肉を使って行動するようになる。この時、RNA 干渉法によりチロシン水酸化酵素 (DjTH) をノックダウンさせると、ドパミンが合成できないため、明るい所でもほとんど動けないことが示された (プラナリアのパーキンソニズム)。さらに、プラナリアのドパミンニューロンネットワークは約7日間で完全に再構築することも明らかとなった。

謝辞： 本研究の遂行にあたり、快く共同研究をして頂いた先生方、ご懇篤なるご指導・ご支援を頂きました京都薬科大学教授・谷口隆之先生をはじめ、病態生理学分野の教室員・学生諸氏に深く感謝申し上げます。また、ブレインサイエンスに魅せられて研究室の門をたたいて以来、終始ご指導・ご鞭撻を賜りました故・瀬川富郎先生 (広島大学名誉教授) ならびに野村靖幸先生 (北海道大学名誉教授) に厚く御礼申し上げます。