

論文内容の要旨

氏 名	中原一貴
<p>Amino acid transporter Asc-1 (SLC7A10) expression is altered in basal ganglia in experimental Parkinsonism and L-dopa-induced dyskinesia model mice (和訳) パーキンソン病モデルマウス及び L-dopa によってジスキネジアを誘導したモデルマウスは 大脳基底核においてアミノ酸トランスポーターである ASC-1 の発現が変化する</p>	

論文内容の要旨

パーキンソン病は65歳以上では約100人に1人が罹患する頻度の高い神経変性疾患である。本疾患は運動障害や認知機能障害、精神症状などが進行し、罹患者の生命予後や生活の質を損なうだけでなく介護負担や社会医療負担など社会に甚大な影響を与える疾患である。一方、今なお病態機序については十分解明されておらず、更なる治療法の開発のために病態生理の解明が求められている。パーキンソン病は中脳黒質におけるドーパミン作動性ニューロンが傷害されることによって線条体におけるドーパミン量が低下することによって起きると考えられている。この病態を模すために私たちは片側性に6-OHDAというドーパミン作動性ニューロン特異的な神経毒を内側前脳束に投与することでパーキンソン病のモデルマウス(PD model)を作成した。PD modelを用いた過去の報告に、黒質網様部にNMDA受容体アンタゴニストを投与することで運動機能が改善されることが示されており、大脳基底核のNMDA受容体が病態において重要な役割を持っていることが示唆されている。今回、我々はNMDA受容体の活性制御が過去に報告されているAsc-1(SLC7A10)に着目した。PD modelにおいて、Asc-1の脳領域特異的な発現変化をレーザーマイクロダイセクション法およびqPCR法を用いて検討した。まずは淡蒼球外節、視床下核、黒質網様部(GPe, STN, SNr)においてAsc-1が発現していることをIn situ hybridization法を用いて確認した。その後、同部位をレーザーによって切り抜き、Asc-1 mRNAの発現量変化を確認したところ、PD modelにおいてGPeにおけるAsc-1の上昇およびSNrにおけるAsc-1の低下を認めた。またL-Dopaを用いてジスキネジアを誘導したモデルおよびオフ症状のモデルを作成し、同様にAsc-1の発現変化を確認したところAsc-1の発現変化は消失していた。

PD modelにおいて間接路に関連する大脳基底核のうちGPeでAsc-1の発現上昇を認めた。我々のグループではOlig2を発現するアストロサイトのサブタイプがGPeに多く存在すること及び同サブタイプのアストロサイトにおけるAsc-1の発現がその他のアストロサイトに比べて上昇していることを見出しており、Asc-1の発現上昇が特定のアストロサイトの活性化によって引き起こされている可能性がある。一方、大脳基底核回路の出力核である黒質網様部においてはAsc-1の発現は低下した。Asc-1の発現低下により、シナプス間隙のD-セリンおよびグリシンの濃度が増加することによりNMDA受容体が活性化していることが想定される。L-Dopaによってジスキネジアを誘導した際にはAsc-1の発現変化は消失しており、このことはAsc-1の発現はドーパミンの存在の有無によって制御されている可能性が示唆される。