

研究成果報告書の概要

講座等名	神経内科学講座	事業推進者名	日下 博文
所属部門	神経部門		
分担研究課題	パーキンソン病モデルラットを用いた大脳基底核神経回路の可塑性の研究		
キーワード	Parkinson 病、6-OHDA model Rat、Acetylcholine, Real time RT-PCR		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	7名		
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <p>日下博文（教授）：研究を統括する。</p> <p>金子 鋭（准教授）：研究計画の立案や結果の解析、論文執筆を行う。</p> <p>和手麗香（講師）：分担研究者として研究課題全般に取り組む。</p> <p>中村正孝（講師）：分担研究者として研究課題全般に取り組む。</p> <p>隠岐光彬（助教）：研究を遂行し、データの解析を行う。</p> <p>森勢諭（大学院生）：研究を遂行し、データの解析を行う。</p> <p>峠理絵（大学院生）：研究を遂行し、データの解析を行う。</p>			
<p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <p>方法：片側パーキンソン病モデルラットに対してレボドパ持続投与、間欠投与、あるいは間欠投与＋ゾニサミド併用を行い、LID 発症の評価と線条体におけるムスカリン性アセチルコリン M1 および M4 受容体およびニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ および $\beta 2$ サブユニットの mRNA 発現量の変化を定量することにより、ゾニサミドの線条体アセチルコリン系に対する影響を解析した。</p> <p>片側パーキンソン病モデルラットに対してレボドパ持続投与、間欠投与、あるいは間欠投与＋ゾニサミド併用を行い、LID 発症の評価と線条体におけるムスカリン性アセチルコリン M1 および M4 受容体およびニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ および $\beta 2$ サブユニットの mRNA 発現量の変化を定量することにより、ゾニサミドの線条体アセチルコリン系に対する影響を解析した。</p> <p>結果：片側パーキンソン病モデルラットに対してレボドパを 2 週間持続投与すると LID が生じなかったが、一日二回、二週間のレボドパ間欠投与では LID を発症した。レボドパ間欠投与にゾニサミドを併用すると LID は生じたものの軽症であった。ゾニサミドを併用していないレボドパ持続投与および間欠投与ではムスカリン性アセチルコリン M1 および M4 受容体およびニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ および $\beta 2$ サブユニットの mRNA 発現量には変化がなかったが、ゾニサミドを併用したレボドパ間欠投与群ではいずれの mRNA も減少していた。</p> <p>考察：線条体コリン作動性インターニューロンは持続的に発火しており、線条体内でのアセチルコリン濃度は volume transmitter として一定レベルに保たれていると考えられている。線条体でのアセチルコリンはドパミン神経の働きに対して前シナプスおよび後シナプスいずれにおいても拮抗的な作用を及ぼしている。すなわち前シナプスではドパミン神経終末に発現しているニコチン性アセチルコリン受容体を介してドパミン放出を一定レベルになるよう調節している。後シナプスでは線条体の直接路中型有棘細胞にムスカリン性アセチルコリン M4 受容体、間接路中型有棘細胞にムスカリン性アセチルコリン M1 受容体が発現しており、前者は抑制的、後者は促進的に作用している。コリン作動性インターニューロンの過活動により LID が増強し、ムスカリン受容体拮抗薬を投与すると LID が軽減することがパーキンソン病モデルマウスを用いた実験で報告されている（Ding Y, PNAS 2011）。今回我々の結果ではゾニサミド投与によってアセチルコリン受容体の mRNA が減少しており、これが LID の軽減につながったと考えられる。またゾニサミドの抗パーキンソン作用は、これまで報告された TH 活性化作用や μ OR、mGluRs に対する作用などに加えて、線条体におけるアセチルコリン受容体減少作用を介して発揮されている可能性がある。</p> <p>ゾニサミドによるアセチルコリン受容体 mRNA 発現抑制は、直接的な mRNA 発現抑制によるものか、あるいは T-type カルシウムチャネル拮抗によるコリン作動性インターニューロンの burst firing 抑制を介した二次的なものかについては今後の検討課題である。</p>			