

京都大学	博士 (医学)	氏名	齋木英資
論文題目	Objective and quantitative evaluation of motor function in a monkey model of Parkinson's disease (霊長類パーキンソン病モデルの客観的定量的評価手法の検討)		

(論文内容の要旨)

[背景] 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)投与霊長類はパーキンソン病(PD)患者の運動症状を忠実に再現した動物モデルであり、PDの生理学的ならびに薬理的検討に広く用いられている。その評価手法としては主として運動症状スコアが用いられている。しかしながら運動症状スコアは評価者の主観を排除できず、十分な客観性を担保することが困難である。

[目的] 客観的定量的な霊長類 PD モデルの評価手法を確立する。

[方法] 13頭の雄性カニクイザルに MPTP の全身投与を行い、霊長類 PD モデルを作成した。PDモデルと正常対照雄性カニクイザル(8頭)の自発運動のビデオ記録を行い、行動解析ソフトを用いて比較検討した。また、PDモデル動物と対照動物(5頭)についてドパミントランスポーター(DAT)のトレーサーである [11C]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)-tropane ([11C]-CFT)を用いて positron emission tomography (PET)を行い、DAT 結合能を比較検討した。

[結果] MPTP モデル動物では正常対照に比して有意に自発運動の減少を認め、その減少量はモデルの重症度に応じて有意に増大した。また、自発運動量と運動症状スコアは負の相関関係にあった。自発運動の重症度別の解析では、重症度に応じて無運動時間が増加し、中運動と大運動が減少するのに対して、小運動は軽症モデルで対照に比して増大し、中等症ならびに重症では減少した。軽症での小運動は約 6Hz の運動周期を有しており、振戦の発現と考えられた。モデル動物では[11C]-CFT PET は被殻、尾状核、腹側線条体、黒質で両側性に結合能の低下を認めた。腹側線条体での低下は背側線条体(被殻および尾状核)よりも軽度であった。[11C]-CFT PET の全脳ボクセルに基づく相関分析では運動症状スコアおよび自発運動量と線条体の結合能の間に相関は認めず、中脳の結合能との間に各々正と負の相関を認めた。

[考察] 本研究の結果はモデル動物において運動症状スコアと病理所見の間に相関を認めた既報告と合致する。また、自発運動解析はモデル動物の軽症、中等症、重症間での行動の変化を明らかにした。軽症モデルで振戦の発現とみられる小運動の増加を認めた点は PD 患者において振戦は主として早期もしくは軽症例で認められる事実と合致する結果であった。[11C]-CFT 結合能

で示される DAT がモデル動物の腹側線条体よりも背側線条体でより減少していた結果もこれまでのモデル動物ならびにヒト PD 患者の病理学的検討と合致する。一方、運動症状スコアと自発運動量が線条体ではなく、中脳の DAT 減少と相関したことは、運動症状評価における中脳 DAT の重要性を示唆し、注目に値する。DAT はドパミンニューロンのシナプス終末だけでなく樹状突起にも存在し、黒質内でのドパミン伝達に関与している。運動症状と中脳 DAT 減少の相関は、黒質緻密部から網様部に広がるドパミンニューロンの樹状突起の DAT がドパミンニューロン脱落に伴う代償機転を反映しており、線条体 DAT と機能的に異なっていることを示唆する。

[結論] ビデオ行動解析を用いた自発運動解析は霊長類 PD モデルの運動症状の客観的定量的評価手法として有用である。また霊長類 PD モデルの運動症状は線条体ではなく中脳の DAT 機能と相関することから、運動症状評価における中脳 DAT の重要性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

パーキンソン病動物モデルである MPTP 投与霊長類の評価手法として従来から用いられている運動症状スコアは評価者の主観を排除できず、十分な客観性を担保することが困難である。本研究ではビデオを用いた客観的自発行動評価手法を開発した。自発行動量は重症度に応じて減少し、従来の運動症状スコアともよい相関を示した。また、軽症モデルでの振戦の発現を定量的に捉えることが出来、臨床病型の客観的評価も可能であった。さらに、ドパミントランスポーター(DAT)のトレーサーである [11C]-CFT を用いた PET による検討では、モデルでもっとも結合能が低下しているのは背側線条体である一方で、重症度と関連があるのは中脳黒質の DAT 結合能であることが判明した。線条体の DAT 結合能低下はパーキンソン病患者における先行研究でも示されており黒質ドパミン神経変性を反映したと考えられる。本研究で観察された中脳 DAT 結合能と運動機能の関連性は過去に提唱された黒質内ドパミン放出による運動機能代償仮説を支持する結果である。パーキンソン症状と中脳 DAT 結合能との関連性は従来報告がなく、本研究ではじめて見出された。以上の研究は霊長類パーキンソン病モデル動物の病態解明に貢献し今後のパーキンソン病治療開発研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 4 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。