

| | | | |
|------|--------|----|-------|
| 京都大学 | 博士（医学） | 氏名 | 取越 貞治 |
|------|--------|----|-------|

論文題目 Exercise Promotes Neurite Extensions from Grafted Dopaminergic Neurons in the Direction of the Dorsolateral Striatum in Parkinson's Disease Model Rats
(運動負荷はパーキンソン病モデルラットにおいて移植されたドーパミンニューロンの軸索を線条体背外側へ誘導する)

(論文内容の要旨)

【背景】パーキンソン病は中脳黒質緻密部にあるドーパミンニューロンの選択的脱落により、線条体、特にサブタイプの一つである A9 型ドーパミンニューロンの軸索が分布する線条体背外側部でドーパミンが枯渇することによって運動症状が引き起こされる。細胞移植治療はパーキンソン病に対する有望な治療として期待されており移植されたドーパミンニューロンの軸索が宿主の線条体、特に線条体背外側部に再分布することが重要であると考えられている。一方、運動療法は実臨床においてパーキンソン病の症状改善や病状の進行抑制に有用とされており、また、動物実験レベルにおいてもその効果が示されている。これまで幾つかの神経疾患モデル動物において細胞移植治療と運動療法を併用した場合の効果についての報告はなされているが、パーキンソン病モデル動物においてはまだその報告はないのが現状である。そこで本研究ではパーキンソン病モデルラットに細胞移植を行い、運動療法を併用することで移植細胞の生着率や軸索伸長がどのような影響を受けるかを検討した。

【方法】胎児ラット(E12.5)の中脳腹側ドーパミンニューロンを高齡かつ慢性期のパーキンソン病モデルラットの線条体に移植し、移植後の運動療法としてトレッドミルトレーニングを組み合わせた。細胞移植治療後の運動療法が及ぼす影響について組織学的検討、及び行動評価(回転運動による評価)を行った。細胞移植及び運動療法併用群、細胞移植単独群、運動療法単独群、及びコントロール群の4つのグループで比較検討を行った。

【結果】細胞移植及び運動療法併用群では細胞移植単独群に比較して移植細胞由来ドーパミンニューロンの生着率が有意に改善し、サブタイプの一つである A9 型ドーパミンニューロンの生着率も有意に改善した。さらに、移植片から線条体背外側部への軸索伸長も有意に促進された。回転運動による行動評価では両群において有意な差は認められなかったが、線条体背外側部への軸索伸長と行動改善には相関関係が認められた。

【考察】本研究ではパーキンソン病モデルラットに対して細胞移植治療を行った場合、運動療法を併用することで移植細胞の生着率の改善、移植片からの線条体背外側部への軸索伸長の促進が示された。一般に齧歯類では大脳皮質運動野のグルタミン酸作動性ニューロンは大脳皮質線条体回路を形成し線条体背外側部にある中型有棘神経細胞に投射する。運動療法は線条体背外側部におけるグルタミン酸作動性ニューロン軸索終末からのグルタミン酸放出を促進し、さらに中型有棘神経細胞のグルタミン酸レセプターの発現を促進するとされている。一方ドーパミンニューロン軸索終末から放出されるドーパミンは中型有棘神経細胞の発火を調整することが知られている。運動療法は大脳皮質運動野のグルタミン酸作動性ニューロン及び線条体背外側部の中型有棘神経細胞の活動性を高め、その結果、中型有棘神経細胞の発火調整のためドーパミンの必要量が増加し、それを補うため移植細胞からの線条体背外側部への軸索伸長が促進されたものと推測される。

【結論】パーキンソン病モデルラットでの細胞移植後の運動療法の併用は、移植細胞由来 A9 型ドーパミンニューロンの生着率を高め、移植片から線条体背外側部への軸索伸長を促進する。本研究の結果より、パーキンソン病に対する細胞移植治療後の運動療法の有益な効果が期待される。

(論文審査の結果の要旨)

細胞移植はパーキンソン病に対する新たな治療法として期待されている。胎児中脳黒質細胞移植は一定の効果が示されており、近年では多能性幹細胞を使用した治験も進行している。細胞移植治療の課題の一つは細胞生着率の低さであり、その改善のために薬物治療の併用など幾つかの方法が試みられている。

本研究では移植細胞に対する運動負荷の影響を検討する目的で、パーキンソン病モデルラットの線条体にラット胎仔中脳黒質細胞を移植し、移植後7日目から5週にわたりトレッドミルによる運動負荷を加えて42日後に細胞生着率や軸索伸長を解析した。運動負荷のあるなしに関わらず移植片の大きさに有意差は認められなかったものの移植片内の中脳ドーパミンニューロン数は前者で有意に増加した。また、運動負荷群では線条体内に投射する軸索の総距離も増加していた。さらにドーパミンニューロン1個あたりの軸索長を部位別に調べると線条体背外側方向に有意に増加していることが明らかとなった。黒質線条体路のドーパミンニューロンが主に線条体背外側に投射し、かつ大脳皮質運動野からの入力も線条体背外側に分布することを考えると、同部位において再生・可塑性促進機構が働いていることが推測される。

以上、本研究は細胞移植後の運動負荷がドーパミンニューロンの生着を改善し軸索伸長を促進させることを明らかにし、パーキンソン病に対する細胞移植治療効果の向上に寄与することが期待される。

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、令和3年2月15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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降