

京都大学	博士 (医学)	氏名	上田潤
論文題目	Perampanel Inhibits α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease Models (ペランパネルはパーキンソン病モデルにおける α -シヌクレイン伝播を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>パーキンソン病 (PD) は運動機能障害を主徴とする進行性の神経変性疾患で、本邦で 20 万人近くが罹患しており、高齢化に伴い今後さらに患者数が増加することが予想されている。しかし、運動機能障害に対する対症療法は存在するが、病状の進行を抑制することはできないため、疾患修飾療法の開発が急務となっている。</p> <p>PD の原因は、αシヌクレイン (αS) の神経細胞内の異常な蓄積と、凝集体形成と考えられている。αS は PD の病理学的な特徴であるレヴィ小体という凝集体を構成する最も重要な成分である。さらに、PD の病態進行の背景には、αS 凝集体の神経細胞間での伝播が深く関わっていると考えられている。すなわち、この αS 凝集体の伝播を抑制できれば、病態進行を遅らせることができると考えられる。</p> <p>近年 αS の生理的な動態に神経活動が影響を与えることが明らかになり、抗てんかん薬の一種で AMPA 受容体の阻害薬である「ペランパネル」によって神経活動を抑制すると、PD モデルにおける αS の伝播が抑制できるのではないかと考え、本研究に取り組んだ。</p> <p>本研究では、まず、人工的に作成した αS フィブリルを培養神経細胞に投与することで、その細胞内への取り込みと αS 凝集体の形成を誘導した。αS フィブリルは神経細胞内に取り込まれると細胞内の正常な αS を異常な構造へ変化させ、異常な αS が凝集して αS 凝集体を形成する。この細胞モデルに対して、ペランパネルを投与すると、細胞内への取り込み機序の一つであるマクロピノサイトーシスが抑制され、同時に αS フィブリルの取り込みも抑制され、引き続いて起きる細胞内 αS 凝集体形成も抑制されることを発見した。以上の現象は、Na チャネル阻害薬であるテトロドトキシンの投与によっても再現され、神経活動依存的に起こっていることを確認した。また、マウス脳内に αS フィブリルを接種することで、αS 凝集体の形成を誘導できるが、このマウスモデルに対しても、ペランパネルの投与により αS 凝集体の形成が抑制できることを発見した。さらに αS フィブリルを接種した後からペランパネルを投与したマウスと比べて、αS フィブリルを接種する前からペランパネルを投与したマウスでは αS 凝集体の形成がさらに減少しており、PD の進展を抑える上で初期のうちから治療を開始することの重要性が示唆された。</p> <p>本研究の結果からは、神経活動の抑制が PD の治療ターゲットになりうることが示唆された。ペランパネルは既に臨床で使用されている薬剤であるため、PD の疾患修飾療法への迅速な応用が期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

パーキンソン病 (PD) は運動機能障害を主徴とする進行性の神経変性疾患である。現在 PD の病態進行を抑制する疾患修飾療法は実用化されていない。PD の原因は、 α シヌクレイン (α S) の神経細胞内での凝集体形成と神経細胞間での α S 凝集体の伝播と考えられているため、この α S 凝集体の伝播を阻害できれば病態進行を抑制できると考えられる。

本研究では、まず人工的に作製した α S フィブリルを培養神経細胞に投与することで、その細胞内への取り込みと α S 凝集体の形成を誘導した。この細胞モデルに対して AMPA 受容体の阻害により神経活動を抑制するペランパネルを投与すると、細胞内への取り込み機序の一つであるマクロピノサイトーシスが抑制され、 α S フィブリルの取り込みと細胞内 α S 凝集体形成が抑制された。以上の現象は、Na チャネル阻害薬であるテトロドトキシンの投与によっても再現され、神経活動依存的に起こっている可能性が示された。また、マウス脳内への α S フィブリル接種による α S 凝集体形成モデルにおいても、ペランパネルの投与により α S 凝集体の形成が抑制できることを見出した。本研究の結果から、ペランパネルの投与による神経活動の抑制が PD の疾患修飾療法になりうることが示唆された。

以上の研究はパーキンソン病の病態の解明に貢献しパーキンソン病の疾患修飾療法の開発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、令和 3 年 1 1 月 8 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