

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 209 号	氏 名	田 邊 彬 恵
学位論文題目	線条体ニューロンの細胞内シグナルを標的とした新たなパーキンソン病治療戦略		
内容要旨			
<p>現在のパーキンソン病 (PD) 治療の中心はドパミン受容体 (DR) アゴニストおよび L-dopa であるが、これらの長期使用では薬剤誘導性ジスキネジア (DID) や on-off 現象といった問題が報告されており、DR 刺激とは異なる機序による PD 治療薬の研究開発が期待されている。Cyclin-dependent kinase (Cdk) 5 は脳内に発現する Ser/Thr キナーゼであり、発達期における神経形成に関わるほか、成体脳における細胞シグナリングや生存に関与する。線条体においては、Cdk5 はドパミン (DA) とグルタミン酸 (Glu) の伝達に、DA- and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa (DARPP-32) とともに関与する。線条体機能は DA および Glu 入力により調節されており、Glu 入力は Cdk5 を活性化し、これは DARPP-32 の Thr 75 残基のリン酸化を介してシナプス後細胞の DA シグナルを抑制する。また、非受容体性 Tyr キナーゼである c-Abelson tyrosine kinase (c-Abl) は Cdk5 の Tyr 15 残基をリン酸化することにより Cdk5 を活性化する。PD やアルツハイマー病等の神経変性疾患では c-Abl の異常活性化が報告されている。また線条体に Cdk5-pTyr15 が豊富であることも報告されており、c-Abl/Cdk5 シグナリングが PD の病態に関与することが示唆される。以上のことから、筆者は c-Abl の線条体 Cdk5 に対する活性化効果が PD の新たな治療ターゲットになると考え、c-Abl 阻害薬の薬効を、行動薬理的、免疫組織化学的および生化学的に検討した。</p> <p>Naïve マウスに対する c-Abl 阻害薬 imatinib および nilotinib による検討から、c-Abl 阻害薬は線条体における Tyr15-Cdk5 および Thr75-DARPP-32 のリン酸化を抑制することが示された。この効果は D2R アゴニストおよびアンタゴニストの影響を受け、また nilotinib は c-Fos 誘導に関して D2R アゴニスト様作用を示した。さらに PD モデル動物である、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 誘発運動障害マウスを用いた行動薬理的検討において、nilotinib は MPTP 群で見られる運動協調性の低下、無動様症状、および歩行の異常を改善した。また、生化学的検討においても、MPTP 群線条体で見られる Cdk5-pTyr15 および DARPP-32-pThr75 量の異常な増加が nilotinib の投与により通常レベルに回復した。</p> <p>以上のように、本研究は c-Abl 阻害薬が DR 直接刺激によらない新たな PD 治療薬としての有効性を示唆するものである。</p>			