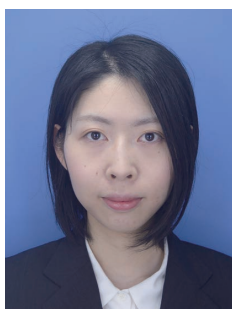


## 脳神経研究奨励賞 (新見賞)



磯岡 奈未

## 略 歴

平成22年 4月	松山大学薬学部医療薬学科 入学
平成28年 3月	同 卒業
平成28年 4月	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 入学 生体制御科学専攻脳神経機構学
令和 2年 3月	同課程 修了

## 研究論文内容要旨

パーキンソン病は中脳黒質のドパミン (DA) 神経の変性・脱落により、安静時振戦、無動・寡動、筋強剛、姿勢保持障害などの運動症状を呈する進行性で原因不明の神経変性疾患である。現在のところ、パーキンソン病治療は不足したDAを補うレボドパやDAアゴニストを用いた対症療法が主体であり、DA神経の変性・脱落を阻止しうる神経保護薬の開発が求められている。ロチゴチンはDAアゴニストであり、現在パーキンソン病治療に用いられている。ロチゴチンは全てのDA受容体サブタイプに作用するとともに、セロトニン (5-HT) 1A受容体のパーシャルアゴニスト活性も併せ持っている。我々はこれまでに、5-HT1A受容体のアゴニストである8-OH-DPATがアストロサイトの増殖および抗酸化機構を賦活化し、DA神経保護効果を発揮することを報告している。本研究では、ロチゴチンのアストロサイト抗酸化機構への影響およびDA神経保護効果と5-HT1A受容体の関与について、初代培養細胞およびパーキンソン病モデルマウスを用いた検討を行った。

ロチゴチン処置により、培養線条体アストロサイトの細胞数が有意に増加し、アストロサイトにおける強力な抗酸化因子メタロチオネイン (MT)-1, 2発現誘導および抗酸化因子マスター転写因子Nrf2の核移行が認められた。また、ロチゴチンによるDA神経保護効果は、中脳神経細胞単独培養では認められず、中脳神経+線条体アストロサイト共培養において認められた。これらロチゴチンによるアストロサイト増殖、アストロサイトにおけるMT発現誘導、Nrf2核移行およびDA神経保護効果は、5-HT1Aアンタゴニスト添加により抑制された。ロチゴチンで処置したアストロサイトの培養液を中脳神経細胞に処置すると、ドパミン神経毒6-OHDAによるDA神経障害が抑制され、この保護効果も5-HT1Aアンタゴニストならびに抗MT抗体処置によりキャンセルされた。さらに、6-OHDA投与パーキンソン病モデルマウスへのロチゴチン皮下投与により、黒質におけるDA神経細胞の脱落が抑制された。黒質アストロサイトのMT-1, 2発現はロチゴチン投与により変化はみられなかったが、線条体アストロサイトにおけるMT発現が有意に増加した。これらの効果はいずれも5-HT1Aアンタゴニストの併用投与により抑制された。

以上の結果より、ロチゴチンはアストロサイトの5-HT1A受容体を介してMT発現を誘導し、DA神経保護効果を発揮すると考えられる。