

課題番号 95

脳糖尿病仮説に基づくパーキンソン病の治療戦略

[1] 組織

代表者：稲垣 良
(東北大学大学院薬学研究科)
対応者：荒井 啓行
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：森口 茂樹
(東北大学大学院薬学研究科)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

我が国では、超高齢社会の進展に伴い、パーキンソン病 (PD) 患者数は急増している。一方で、PD に対する産学の関心の高まりにもかかわらず、その根本的な治療法は未だ存在しない。近年の研究では、PD と糖尿病との間の連関が疫学的調査や大規模ゲノム解析で報告され、「PD の脳糖尿病仮説」として国内外で注目されている (De Pablo-Fernandez et al., *Neurology* 91: e139-e142, 2018)。以前より、糖尿病がアルツハイマー病のリスクファクターであると考えられる向きがあったが、PD 患者においても耐糖能障害の確率が高いことが相次いでいることから、糖代謝異常に基づく糖尿病が PD の病態発症・進行に関与する可能性が示唆された (Marques et al., *Parkinsonism Relat Disord* 55: 122-127, 2018)。代表者らは、既存の PD 治療薬である amantadine の新規作用機序として、ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルの閉口を介した Ca^{2+} 流入による神経細胞の興奮性亢進作用を見出した (図 1)。 K_{ATP} チャンネルは、PD 患者の脳内における神経活動の過興奮に寄与することが報告されている一方で、その薬理的な抑制作用は、糖尿病治療薬である SU 剤の薬効機序として広範に用いられてきた。

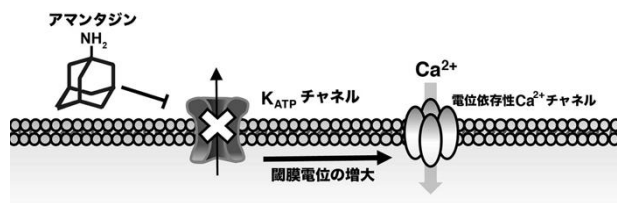


図 1 amantadine による K_{ATP} チャンネルの閉口を介した Ca^{2+} 流入作用

本共同研究では、PD の病態発症・進行機序の要因として K_{ATP} チャンネルの機能低下の仮説のもと、 K_{ATP} チャンネル阻害薬 amantadine を用いた生化学ならびに行動薬理的解析を行った。なお、本課題は加齢医学研究所教授の荒井啓行先生が受入教員として参画し、メールや web 等の打ち合わせを通して、研究アドバイスをを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、 K_{ATP} チャンネルサブユニット Kir6.2 を過剰発現した Neuro2a 細胞を用いて、amantadine による K_{ATP} チャンネルの閉口を介した Ca^{2+} 流入作用の EC_{50} を Ca^{2+} イメージング法により検討した。この解析により、amantadine による K_{ATP} チャンネルを介した Ca^{2+} 流入活性の EC_{50} は 100 μ M 前後であることを同定した (図 2)。

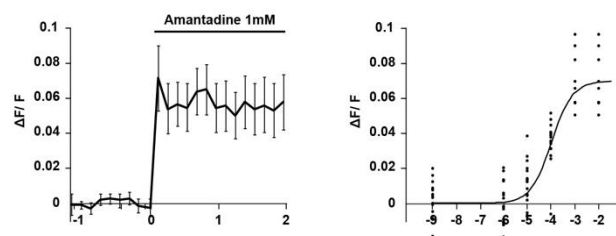


図 2 Kir6.2 過剰発現 Neuro2a 細胞における amantadine 適応による細胞内 Ca^{2+} 濃度賦活化効果

第 2 に、野生型ならびに Kir6.2 欠損マウスに対してドパミン神経の細胞死を誘導する神経毒 MPTP を

投与し、運動機能に関する行動薬理解析 (Rotarod task、Beam walk task)を行った。この解析により、野生型マウスでは MPTP によって惹起された PD 様症状(運動機能障害)が確認されたが、Kir6.2 欠損マウスでは異常は認められなかった。さらに、MPTP 処置した野生型マウスで確認された PD 様症状は、amantadine の投与によって改善することも併せて確認した (図 3)。

[4] 成果資料

本共同研究は今年度から開始したもので、データをまとめている段階である。来年度から成果発表を行う予定である。

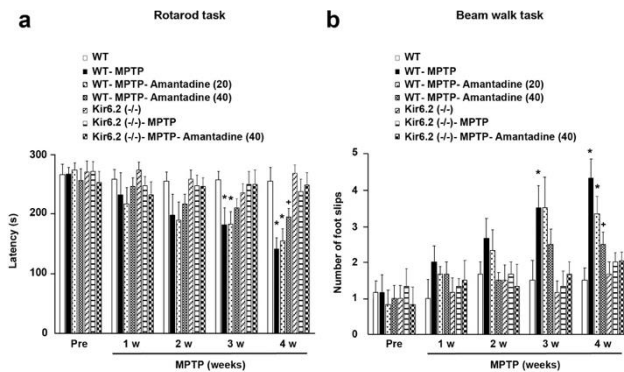


図 3 MPTP 処置した野生型及び Kir6.2 欠損マウスにおける運動機能障害に対する amantadine (20 or 40 mg/kg p. o.) 適応の改善効果

以上の結果から、Kir6.2 チャンネルの閉口もしくは発現低下が PD 治療及び発症メカニズムに関与することが明らかとなった。今後は、本解析に用いたマウスの PD 病態関連脳領域 (線条体、黒質緻密部) を抽出し、細胞内 Ca^{2+} シグナルならびにドパミンシグナル伝達経路に関する解析を行う予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

我が国の PD 患者数は 15~20 万人と推定されており、年齢別の有病率は 60 歳から急激に増加する傾向にある。今後、後期高齢化社会への変化に伴い、PD 患者数のさらなる増大が見込まれる。既存の PD 治療薬による初期治療が重篤な副作用等によって見直される中で、PD 患者の QOL の改善ならびに家族による介護軽減のためにも早急な新規作用機序を持つ化合物が必要である。K_{ATP} チャンネルの制御という従来とは異なる新規作用機序による PD 治療のメカニズム解明を目指した本共同研究は、神経変性疾患研究の進展や周辺の様々な分野に波及効果をもたらすことが期待される。