

論 文 要 旨

Zonisamide ameliorates levodopa-induced dyskinesia and reduces expression of striatal genes in Parkinson model rats

(パーキンソン病モデルラットにおけるジスキネジア誘導と遺伝子発現量の変化に対する zonisamide の効果の検討)

関西医科大学神経内科学講座
(指導：日 下 博 文 教授)

隠 岐 光 彬

【研究目的】

パーキンソン病(PD)の病期の進行につれて出現する運動合併症は患者の QOL を低下させ、治療上の問題となる。運動合併症を軽減するためにはレボドパ投与は間欠的ではなく持続的な方が望ましいことが臨床的に知られている。レボドパ投与方法の違いが運動合併症の発現メカニズムとどのように関係するのかを明らかにし運動合併症予防につながる知見を得るために、PD モデルラットを用いてレボドパの間欠的もしくは持続的投与によるジスキネジア発現と線条体での遺伝子発現の変化を解析した。さらに臨床的にジスキネジアを悪化させない zonisamide (ZNS)をレボドパと共に間欠的に投与し、同様に解析した。

【研究方法】

ラットの左内側前脳束に 6-OHDA を局所投与し、一側 PD モデルラットを作製した。術後 2 週間後に手術の成功を評価した。手術に成功したラットを四治療群に分け、それぞれ無治療(N 群)、レボドパ持続投与(C 群)、レボドパ間欠投与(I 群)、およびレボドパと ZNS の併用間欠投与(Z 群)の処置を 2 週間行った。C 群、I 群、Z 群の 3 群に対して、最終レボドパ投与直後に生じたレボドパ誘発性ジスキネジア(LID)を比較し、また線条体の mRNA の発現を評価した。

【結果】

LID は I 群では発現したが、C 群では発現しなかった。Z 群でも LID は発現したが I 群に比し LID の程度と持続時間が抑制される傾向があった。

ドパミン受容体発現量は、N 群では変化は無かったが、C 群では D2 受容体のみ術側で増加し、I 群および Z 群では D1、D2 受容体ともに増加した。

アデノシン A2A 受容体は I 群のみ術側で増加し、CB1 受容体は N 群、C 群、I 群では術側で発現増加が見られたが、Z 群では変化がなかった。

【考察】

レボドパ持続投与では発現しなかった LID をレボドパ間欠投与で発現したことから、間欠投与による pulsatile なドパミン刺激が LID を誘導したと考えられ、臨床的な治療経験に合致する結果であった。さらに ZNS 併用ではレボドパ間欠投与に比して LID 発症が抑制され、臨床的な ZNS の効果と合致する結果であった。

間接路の D2 受容体は無治療では変化せず、レボドパ治療によって投与方法や ZNS の有無に関わらず増加していた。一方、直接路の D1 受容体は無治療およびレボドパ持続投与では増加せず、レボドパ間欠投与および ZNS 併用で増加していた。レボドパ持続投与では低閾値な D2 受容体は刺激され、高閾値な D1 受容体は刺激されなかったが、レボドパ間欠投与では D1 受容体の閾値を超えて刺激され、D1 受容体発現量の増加に繋がった可能性が考えられた。

アデノシン A2A 受容体は間接路の中型有棘神経細胞に対し D2 受容体とは拮抗的に働き、賦活する効果がある。A2A 受容体は LID を強く発症したレボドパ

間欠投与においてのみ増加し、その他の群では増加がみられなかったことは、A2A 受容体の発現増加は LID の原因ではなく、LID 発症により直接路優位となったことに拮抗するための代償的な変化である可能性が考えられた。ZNS 併用により LID が緩和され、また A2A 受容体の発現も増加しなかったことで、ZNS は代償的な発現増加を生じなかった可能性があり、ZNS はレボドパ間欠投与と併用することで、LID 発症を予防する効果が示唆された。

Endocannabinoid CB1 受容体は、LID 誘導の有無に関わらず発現増加が見られたが、ZNS 併用群のみで増加を認めなかった。ドパミン入力障害に対し早期から大脳皮質基底核神経回路の安定のために CB1 受容体が代償的に up-regulate され、ZNS はドパミン入力とは異なるメカニズムで CB1 受容体の代償的増加を生じさせなかった可能性があると考えられた。

本実験により、レボドパ間欠投与によって LID が誘導され、その背景には D1 受容体および A2A 受容体の発現増加が関連していることが明らかになった。さらに ZNS はレボドパ間欠投与による LID 発現を抑制し、その背景には A2A 受容体や CB1 受容体の発現増加を抑制していることが明らかになった。これらの受容体の発現調節機構を修飾することにより、パーキンソン病のジスキネジアの発症予防や抑制につながる可能性があると考えられた。