The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	運動神経変性疾患モデル「ウォブラーマウス」を用いた治療薬評価系の構築と天然型脳由来神経栄養因子の薬効評価研究
Author(s)	石山, 健夫
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46767
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【107】

氏　　名	石山健夫（いしやまたけお）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　19726　号
学位授与年月日	平成17年6月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**運動神経変性疾患モデル「ウォブラーマウス」を用いた治療薬評価系の構築と天然型脳由来神経栄養因子の薬効評価研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　村上富士夫 （副査） 教　授　山本　亘彦　　教　授　藤田　一郎

論文内容の要旨

筋萎縮性側策硬化症（amyotrophic lateral sclerosis）は、運動神経細胞死による筋萎縮を特徴とする運動神経変性疾患である。現在、グルタミン酸興奮毒性抑制作用を有するリルゾールのみが治療薬として用いられているが、弱い延命効果しか持たないため、新たな治療薬が切望されている。脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は強い脊髄運動神経細胞保護作用を有することから、臨床応用に供されてきた。過去の前臨床および臨床試験におけるBDNFは天然型のN末端にメチオニンを有するメチオニン型BDNFであった。本研究は、天然型BDNFの臨床応用を目指し、ウォブラーマウス運動神経変性疾患モデルを用いた治療薬評価系を構築し、天然型BDNFの薬効評価を行ったものである。まず第一に、ウォブラーマウスが既存薬の予測妥当性を持つか否かを明らかとするため、リルゾールの評価を実施した。リルゾール（56±4 mg/kg/day）を飲料水によって発症直後（3-4週齢）から4週間投与したところ、ウォブラーマウスの握力、ロータロッド歩行行動、前肢二頭筋複合筋活動電位振幅、およびSMI-32陽性頚髄前角神経細胞の数が顕著に改善した。血中動態より、臨床よりやや高い血中濃度で運動機能への有効性が得られると推測された。次に天然型BDNFを1日1回、週6回、計4週間皮下投与したところ、20 mg/kgで最大となる用量依存的な運動機能改善作用が得られた。その作用はメチオニン型BDNFおよびリルゾールの作用とほぼ同等であった。最後に、発症前のBDNF治療評価研究に備え、原因遺伝子が未同定であるウォブラーマウスにおける発症前遺伝子診断を目的とし、NZBマウスと交配したハイブリッドマウスの特徴を調べた。本マウスにおいて、*wr*遺伝子近傍の*glns-ps1*マイクロサテライトの多型を利用した診断が有効であった。ハイブリッドマウスはオリジナル系統よりやや重篤な運動神経変性疾患を来したが、同様の病態と神経栄養因子治療への応答性が示された。これらの結果は、今後のBDNFを初めとするALS治療薬の研究開発を促進しうるものであると考えられる。

論文審査の結果の要旨

筋萎縮性側策硬化症（amyotrophic lateral sclerosis）は、運動神経細胞死による筋萎縮を特徴とする運動神経変性疾患である。現在、グルタミン酸興奮毒性抑制作用を有するリルゾールのみが治療薬として用いられているが、弱い延命効果しか持たないため、新たな治療薬が切望されている。脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic

factor：BDNF）は強い脊髄運動神経細胞保護作用を有することから、臨床応用に供されてきた。過去の前臨床および臨床試験における BDNF は天然型の N 末端にメチオニンを有するメチオニン型 BDNF であった。本論文は、天然型 BDNF の臨床応用を目指し、ウォブラーマウス運動神経変性疾患モデルを用いた治療薬評価系を構築し、天然型 BDNF の薬効評価を行ったものである。まず第一に、ウォブラーマウスが既存薬の予測妥当性を持つか否かを明らかとするため、リルゾールの評価を実施した。リルゾール（56 ア 4 mg/kg/day）を飲料水によって発症直後（3・4 週齢）から 4 週間投与したところ、ウォブラーマウスの握力、ロータロッド歩行行動、前肢二頭筋複合筋活動電位振幅、および SMI-32 陽性頚髄前角神経細胞の数が顕著に改善した。血中動態より、臨床よりやや高い血中濃度で運動機能への有効性が得られると推測されたそこで次に天然型 BDNF を 1 日 1 回、週 6 回、計 4 週間皮下投与したところ、20 mg/kg で最大となる用量依存的な運動機能改善作用が得られた。その作用はメチオニン型 BDNF およびリルゾールの作用とほぼ同等であることが明らかになった。最後に、発症前の BDNF 治療評価研究に備え、原因遺伝子が未同定であるウォブラーマウスにおける発症前遺伝子診断を目的とし、NZB マウスと交配したハイブリッドマウスの特徴を調べた。その結果、本マウスにおいて、wr 遺伝子近傍の glns-psl マイクロサテライトの多型を利用した診断が有効であることが確認された。ハイブリッドマウスはオリジナル系統よりやや重篤な運動神経変性疾患を来したが、同様の病態と神経栄養因子治療への応答性が示された。これらの結果は、今後の BDNF を初めとする ALS 治療薬の研究開発を促進しうるものである。以上のように本論文は筋萎縮性側策硬化症の開発に関する重要な情報を与えるものであり、博士論文として価値あるものと認められる。