

Title	酸化ストレス制御による神経変性疾患治療に関する研究
Author(s)	川崎, 俊之
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49177
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	かわ 川 さき 崎 とし 俊 ゆき 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 2 1 9 5 7 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	酸化ストレス制御による神経変性疾患治療に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 八木 清仁 教授 馬場 明道 教授 東 純一

論 文 内 容 の 要 旨

神経変性疾患はアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患の総称であり、その定義は「原因不明の代謝障害により、疾患ごとに決まった種類の神経細胞群が、進行性的な変性・脱落を生じる結果、様々な神経・精神症状を呈する一群の疾患」とされている。これらの神経変性疾患は原因不明なため、治療は疾患ごとの病態に基づく治療であり病態の進行を抑制するまでに至っていないのが現状である。現在、その問題の解決に向けて原因遺伝子や発症メカニズムの究明が急速に進んでおり、病態発症の分子メカニズムが解明されつつある。その中で注目を集めている一つに異常タンパク質があるが、いまだ有効な治療戦略が存在しない。一方、創薬標的になりやすい他の発症関連因子として酸化ストレスが注目されている。酸化ストレスは炎症や異常タンパク質の凝集、ミトコンドリア異常によって惹起されるうえ、炎症やタンパク質の凝集にも関与するため障害発症・進展に重要な役割を担っていると推察される。このことから、酸化ストレスは神経変性疾患の発症原因であることが指摘されており、新規治療ターゲットの候補として挙げられている。一方、エダラボン (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) はフリーラジカルを消去無害化するフリーラジカル消去薬で、世界初の脳保護薬として 2001 年に承認され (商品名: ラジカット)、脳梗塞急性期の治療薬として高い治療効果を示している。ラット脳虚血モデルにおいてエダラボンは、梗塞部位の縮小、神経症状の軽減作用を示すなど種々の障害保護作用を有することが報告されている。また、エダラボンが活性化ミクログリアによる神経細胞死を抑制することが示されている。これらのことから、エダラボンが酸化ストレスや炎症が関与する脳梗塞以外の神経変性疾患にも有効性を示すことが期待される。アストロサイトは神経細胞の支持細胞としてだけでなくサイトカイン、神経伝達物質を遊離することで神経細胞に影響を与えていると考えられている。また、脳障害時には神経栄養因子や抗酸化因子を遊離することで神経保護的に働くことが知られている。しかし、脳障害時には神経細胞だけでなく、アストロサイトも障害をうけ細胞死を起こすことが報告されている。そのため、アストロサイトの細胞死機構を解明し、細胞死を制御することは神経細胞の保護と同様に重要であり、今後の創薬に新たな方向性を示すと考えられる。また、メタンフェタミンは線条体において、MPTP は線条体および黒質においてドパミン神経障害を誘発することが知られており、その機序には酸化ストレスや神経炎症などが関与すると推定されている。

本研究では、*in vitro* でのアストロサイト障害モデル、*in vivo* での神経変性疾患動物モデルにおいて、臨床で実際に汎用されているエダラボンの有効性について検討し、神経変性疾患治療標的としてのラジカルの意義を追究した。

アストロサイトの一酸化窒素 (NO) 誘発細胞障害については、NO がアポトーシス様の細胞死を引き起こし、その

細胞死に JNK、p38-MAPK 及び ERK の活性化が重要な役割を担っていること、ERK の活性化が活性酸素種 (ROS) の産生や JNK、p38-MAPK の活性化に関与することを明らかにした。さらに、エダラボンが NO 誘発の ROS 産生、JNK、p38-MAPK、ERK 活性化を抑制すること、細胞死抑制作用を示すことを明らかにした。これらの成績は、NO 関連神経変性疾患治療薬としてのエダラボンの可能性を示唆する。

In vivo 障害モデルにおいては、エダラボン投与が線条体におけるメタンフェタミン誘発ドパミン神経障害を抑制すること、その保護機構には線条体での酸化ストレスの抑制に関与することを示した。一方、MPTP 誘発パーキンソン病モデル動物においては、エダラボンは MPTP による黒質ドパミン神経障害に対しては抑制作用を示すが、線条体での神経障害には殆ど影響を与えなかった。また、この部位特異的なエダラボンの作用が、MPTP による各部位での酸化ストレス上昇度の違いに起因すること、さらに、エダラボンが MPTP による運動機能障害も抑制することを明らかにした。これらの成績は、エダラボンの神経変性疾患治療薬としての可能性だけでなく、黒質・線条体経路と運動機能の関連について新たな知見を与えた。

本研究では、in vitro での NO 誘発アストロサイト障害モデル、in vivo 神経変性疾患モデル動物において、エダラボンの保護作用を明らかにした。今回の検討では障害前にエダラボンを処置しており、障害後の改善作用については検討を行っていないが、神経変性疾患では慢性的な酸化ストレス状態にあると考えられており、この状態を改善することで病変進行を遅延・抑止する可能性は十分あり、酸化ストレスの病態的意義が明確となった。神経変性疾患治療戦略において、神経栄養因子の補充や再生医療などが今後の治療戦略として注目を集めている。神経栄養因子は脳障害時にアストロサイトで多く発現することからアストロサイトの機能維持も酸化ストレス制御と共に今後の治療戦略としての一角を担う可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

神経変性疾患は高齢化社会を背景にその患者数の増加が懸念されているが、現在の治療法では病気の進行を食い止めることが出来ず、新たな治療法の開発が望まれている。一方、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患においては酸化ストレスの病態的意義が示されており、酸化ストレスが治療標的となる可能性が考えられているが、その詳細は不明である。本研究では、脳梗塞急性期の治療薬として臨床で使われているフリーラジカル消去薬エダラボンの作用解析を通して、神経変性疾患治療の標的としてのラジカルの意義について検討した。

その結果、アストロサイトを用いた in vitro 障害モデル系においてラジカルの病態的意義を明らかにし、また in vivo 障害モデルとして、メタンフェタミン誘発神経障害モデル、MPTP 誘発パーキンソン病モデルを用い、エダラボンの神経保護作用を明らかにし、本剤のパーキンソン病治療薬への適応拡大の可能性を示した。また、脳部位での障害保護と運動機能障害改善との関連性についての神経薬理的解析から、パーキンソン病における黒質の病態的意義を明らかにした。

これらの結果は、神経変性疾患病態における酸化ストレスの意義を明らかにしただけでなく、酸化ストレスの創薬的意義を in vitro、in vivo において実証したもので、博士 (薬学) の学位授与に十分に値するものである。