様式９

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 創 第 42 号	氏 名	周 禹
審査委員	主 査　土屋 浩一郎 副 査　伊藤 孝司 副 査　笠原 二郎		

学位論文題目

Characterization of imatinib as an anti-parkinsonian agent in mouse models of Parkinson's disease

審査結果の要旨

パーキンソン病（PD）は脳の黒質-線条体ドパミン神経細胞の変性脱落に伴う、線条体の神経制御における興奮抑制バランス不全に起因した、運動障害を主徴とする難治性神経疾患である。Abelson 型チロシンキナーゼ c-Abl は、線条体の出力細胞である中型有棘細胞に発現しており、サイクリン依存性キナーゼ 5（Cdk5）のリン酸化を介して DARPP-32 タンパク質の制御に関わる。このシグナルは線条体ドパミン D2 受容体の下流で制御されており、PD モデルマウスでは亢進している。本研究では c-Abl 阻害薬イマチニブが新規 PD 治療薬になり得るか検証するため、PD モデルマウスを用いて薬効評価した。神経毒 MPTP 全身投与による PD モデルマウスにおいて、イマチニブは単回投与によりレボドパと同様の行動薬理学的な薬効を示した。また、それぞれ単独では薬効を示さない低用量のイマチニブとレボドパを組み合わせて投与したところ、顕著な薬効が得られ、イマチニブによりレボドパの減量が可能であることを示した。これらの薬効は、PD モデルマウスの線条体で亢進した c-Abl/Cdk5/DARPP-32 シグナルの抑制を伴っていることも、生化学的に示した。同様の結果は、MPTP モデルとは異なる PD モデルマウスでも得られた。現在イマチニブは慢性骨髄性白血病などの治療薬として臨床適応を有するが、今後パーキンソン病治療薬としても適応拡大可能であることが期待される。

申請者に対し、主査及び副査二名により、論文内容に関する口頭試問、口頭発表と質疑応答を実施し、博士の学位を授与するに値すると判断した。