

論 文 内 容 要 旨

題目 Striatal parvalbumin interneurons are activated in a mouse model of cerebellar dystonia

(小脳性ジストニアモデルマウスの線条体ではパルブアルブミン陽性介在ニューロンの活性化がみられる)

著者 Taku Matsuda, Ryoma Morigaki, Hiroaki Hayasawa, Hiroshi Koyama, Teruo Oda, Kazuhisa Miyake, Yasushi Takagi

2024年4月15日発行

Disease Models & Mechanisms に online で先行発表済

(第17巻5号に誌上掲載予定)

DOI: 10.1242/dmm.050338

内容要旨

ジストニアは大脳基底核回路の異常が原因であると言われていたが、小脳が原因とする報告もある。小脳核の異常な活性化が小脳性ジストニアの原因と言われていたが、基底核との関係はいまだ明らかではない。そのため、小脳性ジストニアと基底核の関係を明らかとし、新しい治療法を発見することを目的に研究を行った。

方法: Na^+/K^+ ATPase 阻害薬である ouabain を小脳に持続投与し、小脳性ジストニアモデルマウスを作成し、dystonia rating scale と open field test を用いて行動解析を行った。

次に、免疫組織染色で小脳性ジストニアモデルマウスとコントロールにおける線条体の c-fos 陽性細胞密度、そのうちの中型有棘細胞 (Medium spiny neurons; MSNs) の占める割合を比較した。線条体内のパルブアルブミン陽性介在ニューロンとコリン作動性介在ニューロンにおける c-fos 陽性の割合を比較した。

次に、大脳基底核回路の下流に該当する、脚内核 (Entopeduncular nucleus; EPN) (齧歯類の淡蒼球内節に相当)、黒質網様部 (Substantia nigra pars reticulata; SNr)、淡蒼球外節 (Globus Pallidus externus; GPe) の c-fos 陽性細胞密度を比較した。

さらに、小脳性ジストニアモデルマウスに対して、ドパミン D1 レセプターアゴニストとドパミン D2 レセプターアンタゴニストの投与や second

様式(8)

immunotoxin による線条体のパルブアルブミン陽性介在ニューロンの選択的破壊が不随意運動を抑制するか検討した。

最後に、ドパミン動態を検討するため、小脳性ジストニアモデルマウスとコントロールで、黒質緻密部 (Substantia nigra pars compacta; SNc) の c-fos 陽性細胞密度、そのうち Tyrosine hydroxylase (TH) 陽性細胞と陰性細胞の割合を比較した。また、Enzyme-linked immunosorbent assay で線条体内のドパミン量を比較した。

結果：

1. 小脳性ジストニアモデルマウスではコントロールと比較して、ouabain の投与開始から 72 時間後の dystonia rating scale は有意に高値であり、総移動距離や平均移動速度は低値であった。
2. 小脳性ジストニアモデルマウスでは、コントロールと比較して、線条体内の c-fos 陽性細胞密度に有意な差は認めなかったが、c-fos 陽性細胞のうち MSNs の割合が優位に低かった。また、線条体のパルブアルブミン陽性介在ニューロンの c-fos 陽性率が有意に高かったが、コリン作動性介在ニューロンの活性化は認めなかった。
3. 小脳性ジストニアモデルマウスでは、コントロールと比較して、EPN, SNr, GPe で c-fos 陽性細胞密度が高かった。
4. 小脳性ジストニアモデルマウスでは、ドパミン D1 アゴニストとドパミン D2 アンタゴニストの投与や、second immunotoxin による線条体のパルブアルブミン陽性介在ニューロンの選択的破壊によりジストニア抑制効果を認めた。
5. 小脳性ジストニアモデルマウスは、コントロールと比較して、SNc の c-fos 陽性密度は高く、TH 陰性細胞の割合が陽性細胞より高かったが、線条体内のドパミン量に有意差は認めなかった。

小脳性ジストニアでは、線条体のパルブアルブミン陽性介在ニューロンの異常な活性化を認め、基底核の異常が関与していることが示唆された。この異常を修正することが、小脳性ジストニアの新たな治療法となる可能性があると考えられた。