

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1618 号	氏名	松田 拓
審査委員	主査 森野 豊之 副査 富田 江一 副査 和泉 唯信		

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
 令和6年4月 Disease Models & Mechanisms 第17巻第5号に
 発表済

DOI: 10.1242/dmm.050338

(主任教授 高木 康志)

要旨 ジストニアの原因は大脳基底核運動回路の異常にあるとされているが、近年小脳の関与が示唆されている。しかし、小脳の異常がどのように大脳基底核運動回路に影響を及ぼし、ジストニアを発症するのかは明らかになっていない。

申請者らは、小脳性ジストニアにおいても、大脳基底核運動回路の変化により不随意運動が誘発されると考え、ウアバインを小脳に持続投与して作製した小脳性ジストニアモデルマウスを用いて、以下の事項を検討した。神経細胞活性化の指標として c-fos タンパク質の発現を用い、まず、線条体の活性化とその構成細胞の活性化を検討した。次に、線条体の解剖学的下流の神経核に相当する淡蒼球内節（齧歯類では脚内核）、黒質網様部、淡蒼球外節の c-fos 陽性細胞密度を検討した。さらに、大脳基底核の関与を証明するために、ドパミン D1 受容体アゴニストとドパミン D2

受容体アンタゴニストの腹腔内投与や、second immunotoxin による線条体パルブアルブミン陽性介在ニューロンの選択的破壊が小脳性ジストニアモデルマウスの不随意運動を抑制するか検討した。また、ELISA で線条体のドパミン量を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 小脳性ジストニアモデルマウスの線条体ではコントロールと比較して、c-fos 陽性細胞のうち中型有棘細胞の割合が低かったが、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。コリン作動性介在ニューロンの活性化は双方で認めなかった。
- 2) 線条体の解剖学的下流の神経核においてはいずれも小脳性ジストニアモデルマウスで c-fos 陽性細胞密度が高かった。
- 3) ドパミン D1 受容体アゴニストとドパミン D2 受容体アンタゴニストの投与や、second immunotoxin による線条体パルブアルブミン陽性介在ニューロンの選択的破壊は、小脳性ジストニアモデルマウスの不随意運動を抑制した。
- 4) 線条体のドパミン量に有意差は認めなかった。

以上から、小脳性ジストニアでは、線条体パルブアルブミン陽性介在ニューロンの異常な活性化による大脳基底核運動回路の不均衡がジストニア発症の原因であり、この異常を修正することで不随意運動が抑制できることを明らかにした。

本研究は、難治性ジストニアの新たな治療法の発見につながる重要な報告であり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。