

# レボドパはパーキンソン病モデルラットにおいてミクログリアの活性化抑制を介して神経保護効果を発揮する

竹永絢音<sup>1</sup>、宮上紀之<sup>1</sup>、ME.Choudhury<sup>2</sup>、山本温人<sup>1</sup>、松浦大晟<sup>2</sup>、永井将弘<sup>1</sup>、田中潤也<sup>2</sup>

<sup>1</sup>愛媛大学医学部臨床薬理学講座、<sup>2</sup>愛媛大学医学部分子細胞生理学講座

## 研究背景・目的

- パーキンソン病 (PD) とは中脳黒質のドパミン (DA) 神経細胞が変性・脱落し、脳内のドパミンが減少するために生じる神経変性疾患。
- PDではミクログリアが活性化し、神経炎症を引き起こすために神経細胞の変性が起こると考えられている。
- ミクログリアにはDA受容体のうち、D1受容体 (D1R) とD4受容体 (D4R) が有意に発現していることがわかっている。
- リポ多糖 (LPS) で誘発したミクログリアの炎症はD1Rを介して抑制された。
- PDでは神経炎症が病態に深く関与していることから、レボドパ投与がミクログリアを介して、PDの病態・症状にどのように影響するかを検討する。

## 材料・方法

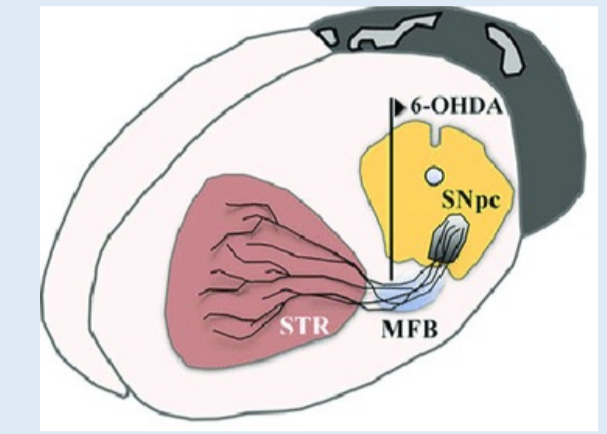
### Primary cultured microglia (in vitro)

新生児ラット脳から単離したミクログリアを培養して使用した。



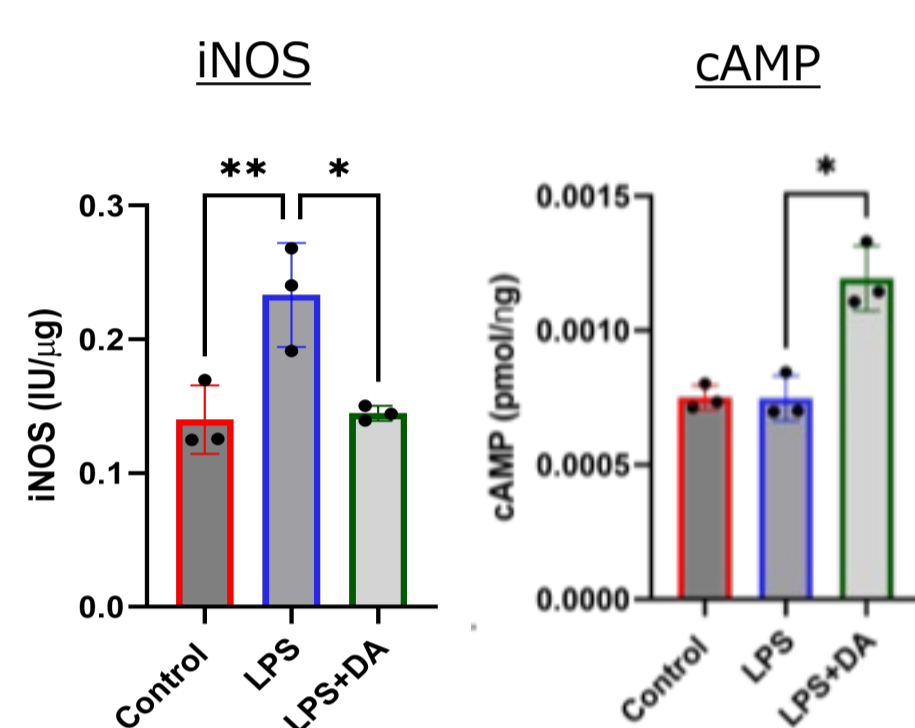
### 6-OHDA model rat (in vivo)

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA) を片側の内側前脳束(MFB) に注射し、ドパミン神経細胞を特異的に死滅させ、片側性パーキンソン病モデルラットを作成した。



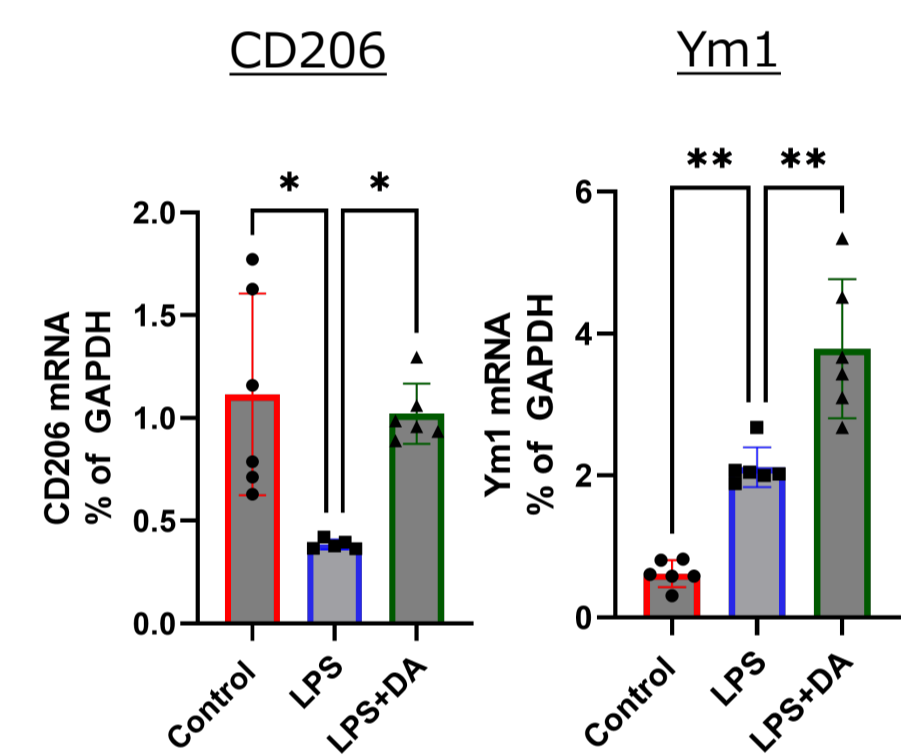
## 研究結果

### LPS処理ミクログリアへのDA投与による影響



DAを投与するとiNOSの発現量は抑えられ、cAMPは増加した。

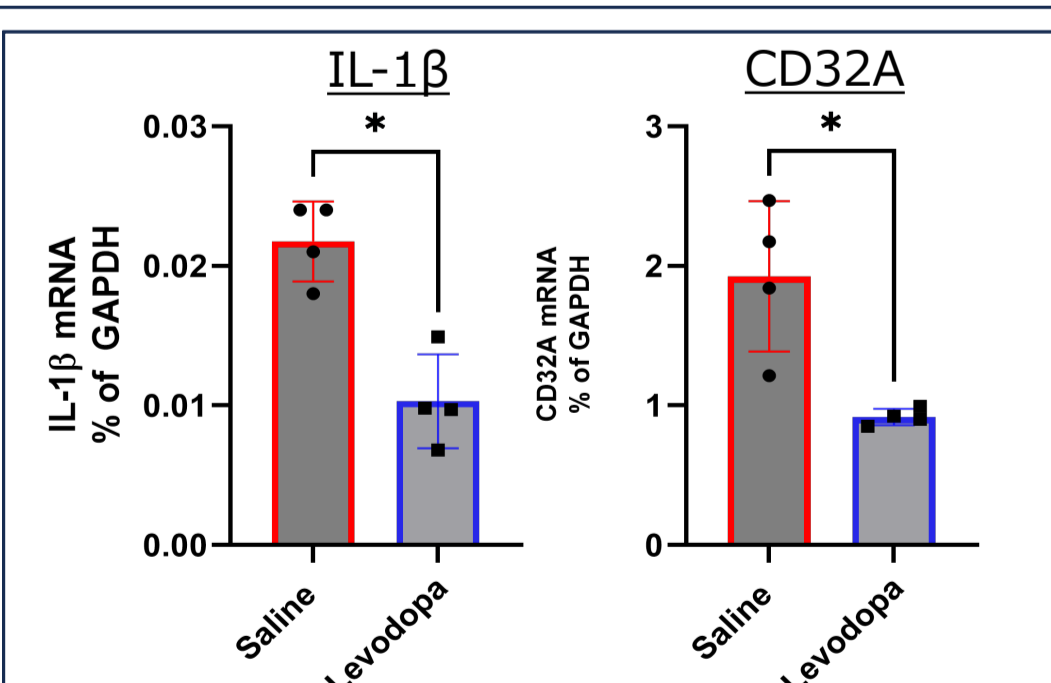
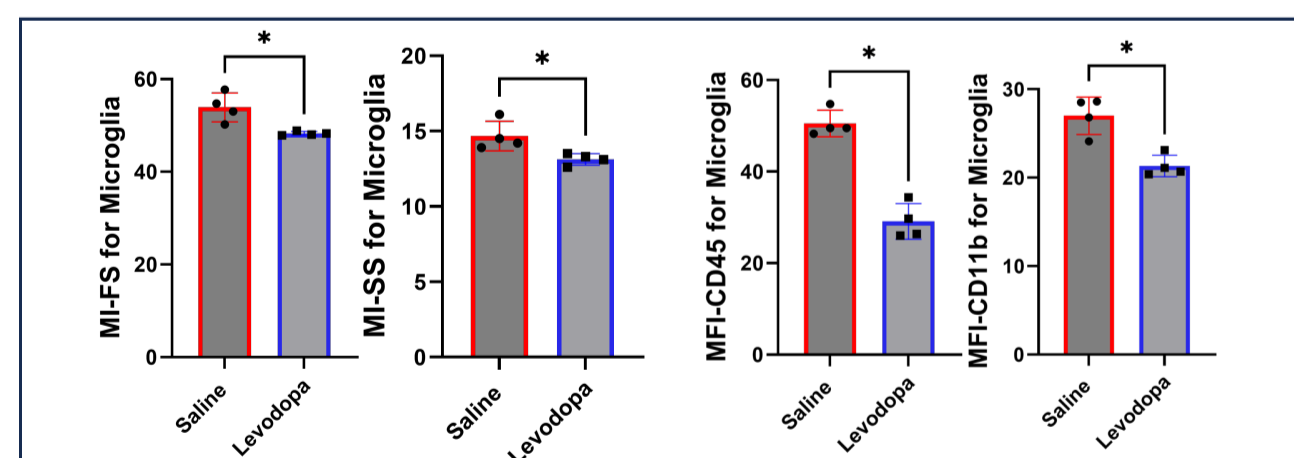
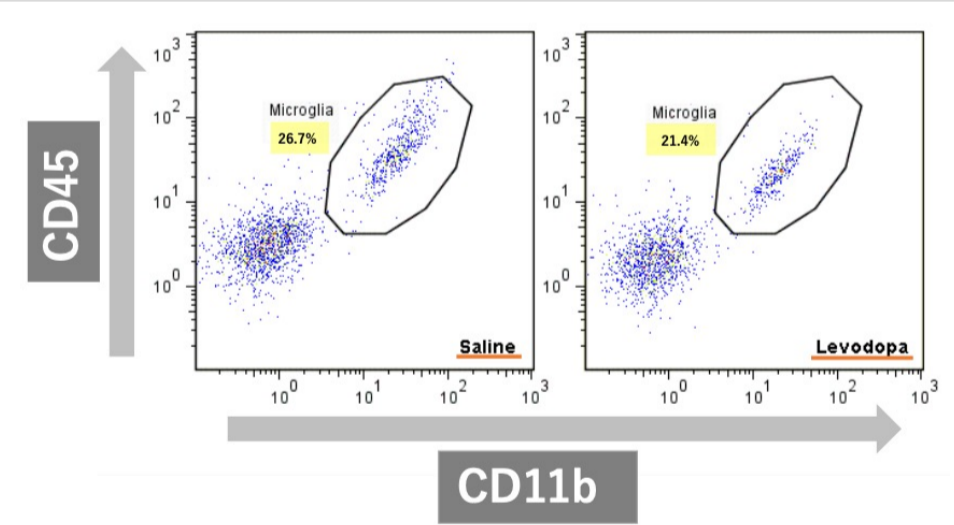
DA投与により炎症が抑えられたと考えられる。



DAを投与すると抗炎症型であり、組織修復を促すミクログリアに発現するCD206、Ym1ともに発現量が増加した。

DA投与によって組織の修復を促し、炎症を回復することができると考えられる。

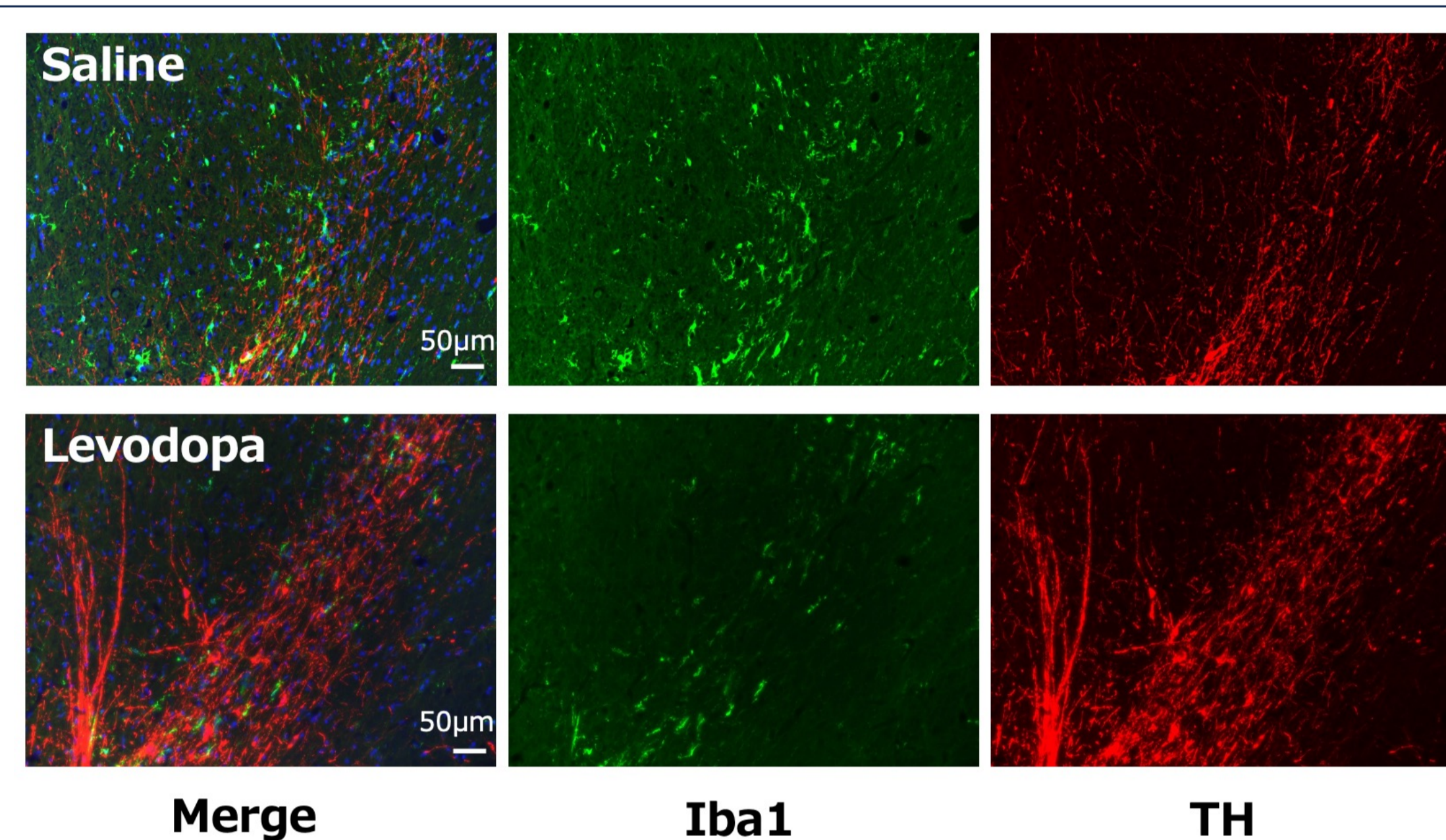
### レボドパは6-OHDA投与ラットの線条体ミクログリアの活性化を抑制する



レボドパを投与すると、ミクログリアの大きさは小さくなり、起炎症性マーカーであるIL-1βとCD32Aの発現も抑えられた。

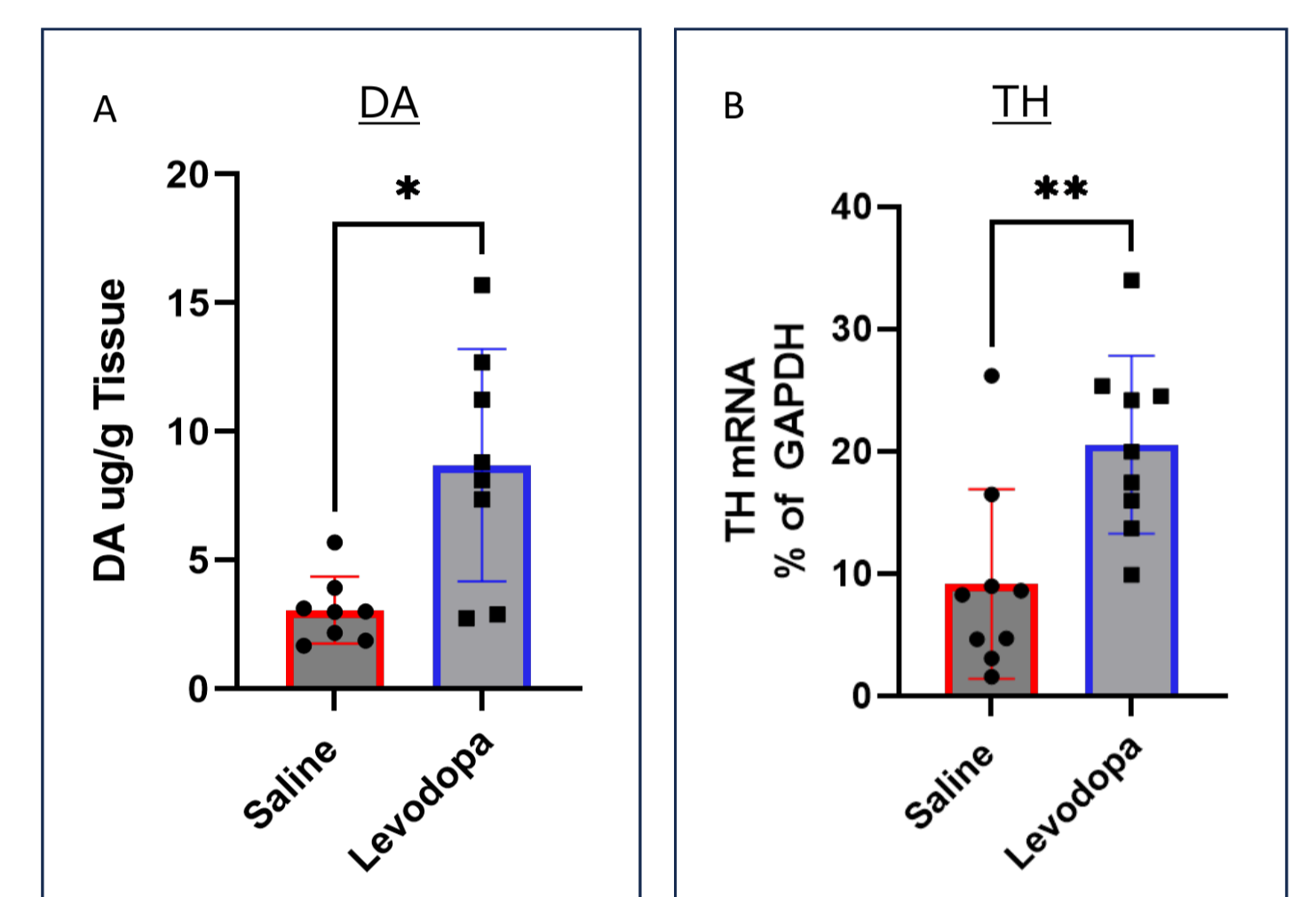
ミクログリアの活性化は抑制される。

### レボドパ投与後の6-OHDA投与ラットの黒質ミクログリア



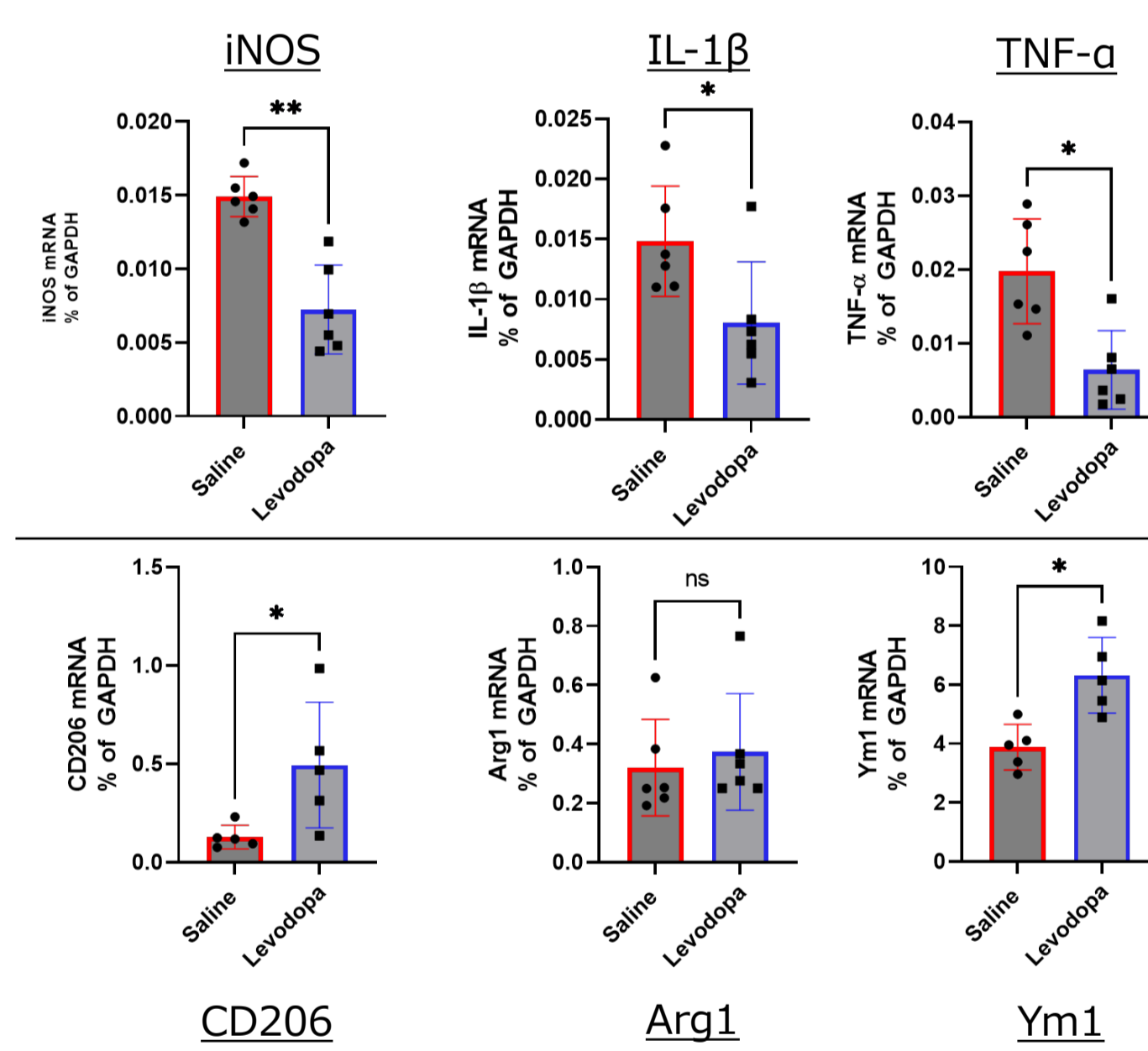
レボドパによってミクログリアマーカーIba1陽性面積は減少し、TH陽性のDA神経細胞が保護された。

### レボドパの6-OHDAによる神経変性への効果



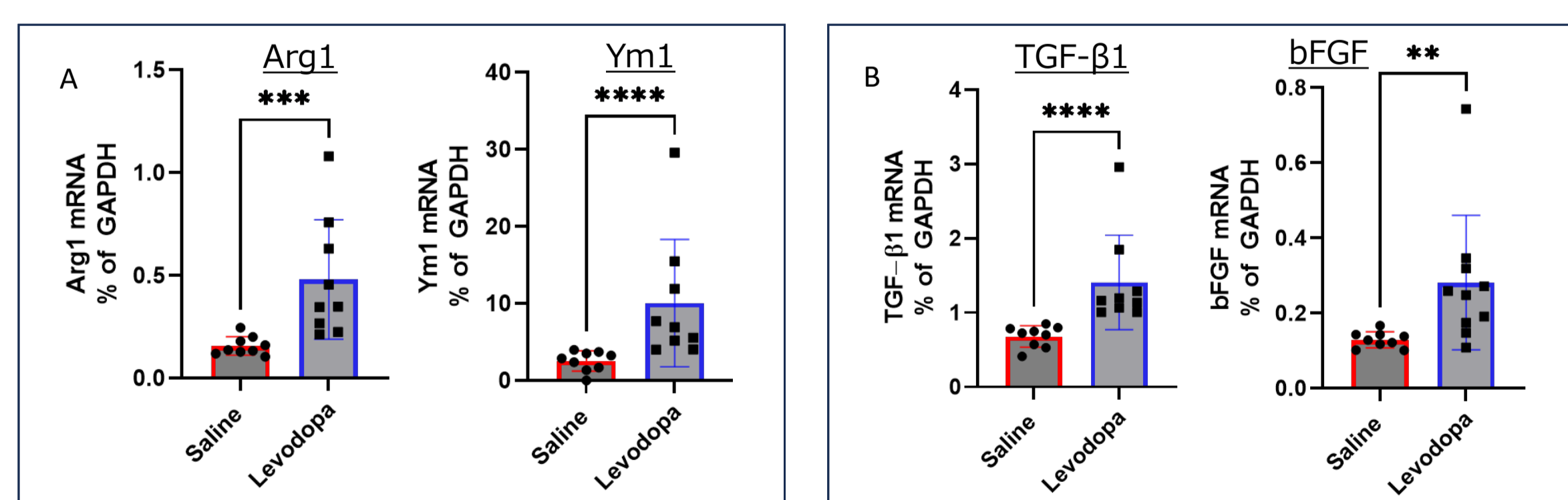
(A)HPLCにより線条体DAの増加、(B) qPCRにより黒質THの増加を確認した。6-OHDAにより誘発されるドパミン神経の変性はレボドパによって保護される可能性がある。

### 早期レボドパ投与による6-OHDA投与ラットの遺伝子発現の変化



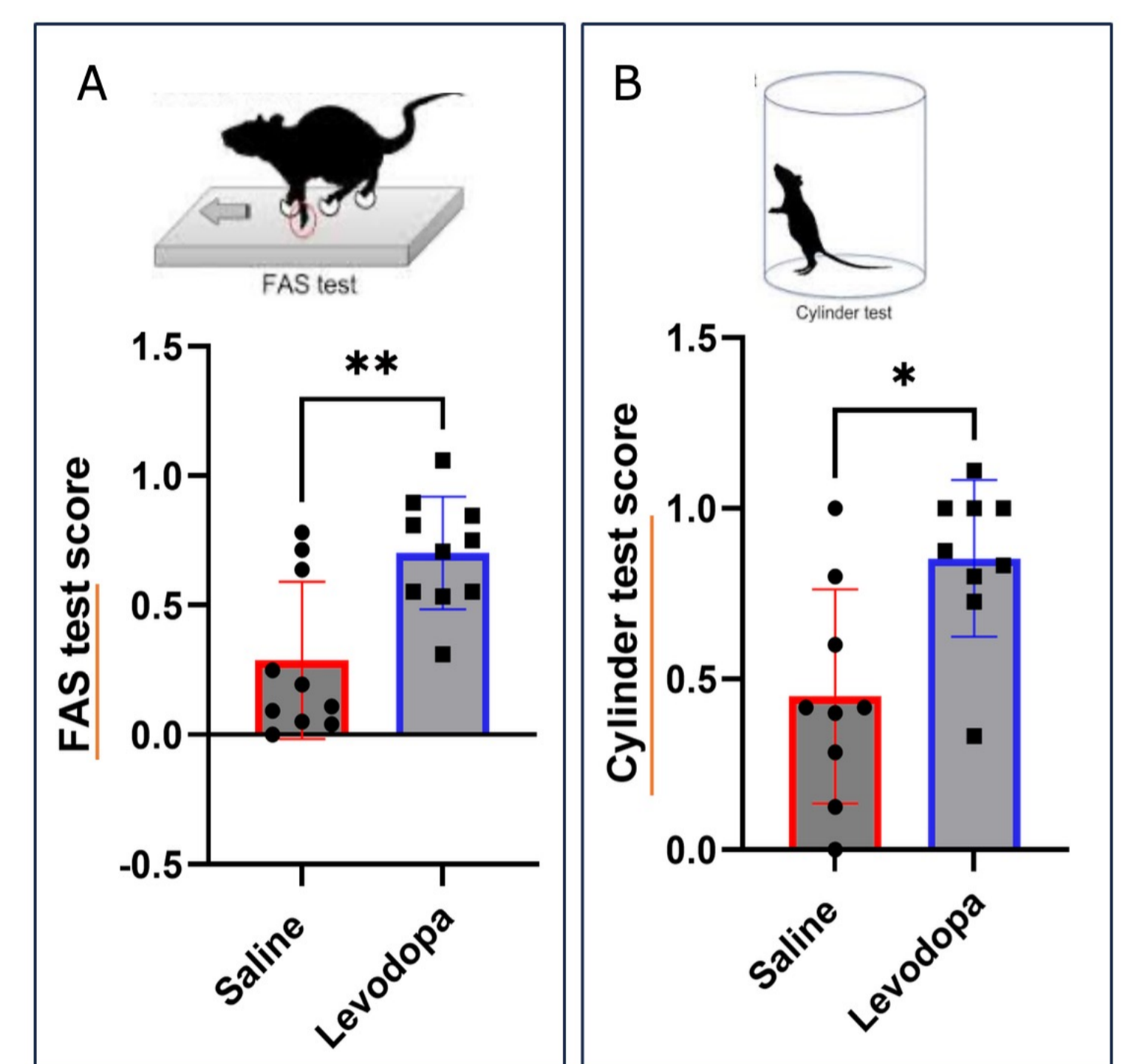
6-OHDA投与後早期(24時間後)の段階でレボドパを投与した。レボドパによって炎症誘発性遺伝子(iNOS、IL-1β、TNF-α)の発現量は低下した。一方で、抗炎症性ミクログリアマーカー(CD206、Arg1、Ym1)の発現量は増加した。

### レボドパによる組織修復関連因子および神経栄養因子の発現の変化



レボドパ投与から2週間後の遺伝子の発現を調べた。(A)抗炎症性マーカー(Arg1、Ym1)、(B)抗炎症性サイトカインTGF-β1、神経栄養因子bFGFともに発現量が増加した。

### レボドパ投与中止後のラットの運動機能



レボドパ投与中止から2週間後に(A)FASテスト、(B)Cylinderテストの2つの行動実験を実施した。ラットの行動に左右差がない状態を“1”としている。

いずれでもレボドパを投与したラットは行動改善が見られた。レボドパの投与中止後であっても、運動機能は改善された。

## 考察

- レボドパはフリーラジカルの産生を誘導し、神経細胞への毒性を有すると考えられていた。
- 本研究においては、むしろ早期のレボドパ投与により、ミクログリアの炎症は抑制され、運動機能の改善も認められた。
- レボドパを含むドパミン補充療法は、対症療法のみならず病態改善に寄与することが期待される。

## 結語

- レボドパはミクログリアに作用し、神経保護効果をもたらす可能性がある。
- レボドパはD1Rを介してミクログリアの炎症抑制に寄与していると考えられることから、D1RのアゴニストであるSKFなどを用いた検討を行いたい。
- PDに限らず、その他の神経炎症を伴う脳外傷、脳梗塞への治療につながるかもしれない。