

早期PD診断ツールの開発

木村 生 [北海道大学大学院薬学研究院/准教授]

背景・目的

本研究では、尾状核尾へ投射するドパミン(DA)神経の機能をヒトで明らかにすると同時に、パーキンソン病(PD)のDA神経細胞死を安価に非侵襲的に判定するシステムの構築を目指す。

一般にPDは線条体後方(尾状核)へ投射するDA細胞から脱落が生じ、次第に線条体前方(被殻)に投射するDA細胞が脱落していく(Esposito et al., 2021)。尾状核は、尾状核頭と尾状核尾に分けられ【図1】、尾状核頭は被殻とともに動機付けや運動制御に関わっている。尾状核尾の機能はこれまで不明であったが、近年の動物実験から尾状核尾に投射するDA細胞は、他のDA細胞とは解剖学的/分子生物学的に異なることが明らかにされた(Menegas et al., 2015; Poulin et al., 2018)。さらに、尾状核尾におけるDAの生理機能は脅威に対する逃避行動を惹起する働きを持つことがマウスで明らかになった(Akiti et al., 2022; Tsutsui-Kimura et al., 2022)。ヒトにおける尾状核尾も同様の役割をもつか分かっていない。PDの診断で用いられる

DATスキヤンの結果から、尾状核尾のDATシグナルがPD早期から脱落していることが知られているので、PD早期は尾状核尾へ投射するドパミン神経の機能喪失状態であると考えられる【図2】。この神経病理学的特徴を活かして、PD早期のDA細胞死を検出する安価で非侵襲的なシステムを考案するに至った。その実現によって、超早期PDの発見をより簡便に行うことが期待できる。

研究の成果

2024年度では、野生型マウスおよび健常者を用いた聴覚性驚愕反応試験課題の確立を達成した。

また、両者に共通して、瞬目反応が驚愕反応の指標となりうることを見出した。

将来展望

今後は早期PDモデルマウスにおいて、聴覚性驚愕反応に障害が生じているか、その障害がL-DOPAでは是正されるかを調べる研究、および、PD患者において、聴覚性驚愕反応が減弱しているか、その減弱がL-DOPA服用で改善するかを調べる研究の遂行・完成をもって早期PD診断ツールの開発を達成する。PD患者数は、人口10万人辺り100~150人とも推定され、神経変性疾患の中では最も頻度が高い。65歳以上の高齢者では、有病率はその数倍となることから、社会の高齢化により、今後さらに重要度が増す疾患と言える。

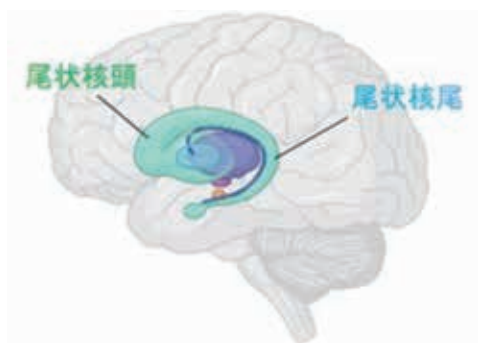


図1:ヒト尾状核頭と尾状核尾

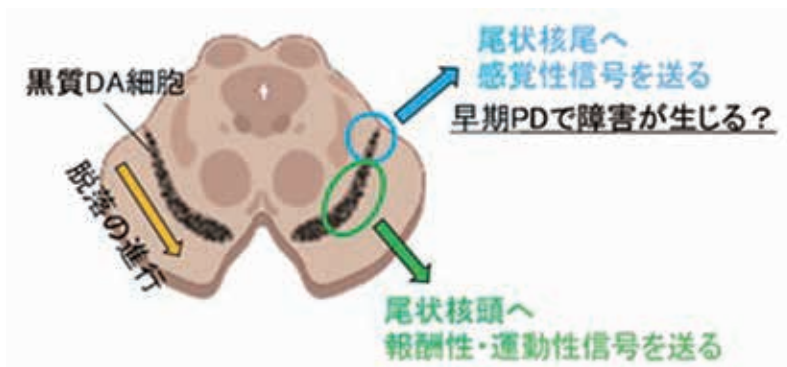


図2:本研究の注目点