

氏 名 門 田 知 優
授 与 し た 学 位 博 士
専 攻 分 野 の 名 称 医 学
学 位 授 与 番 号 博甲第 3956 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 21 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件 医歯学総合研究生体制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学 位 論 文 題 目 Continuous intraventricular infusion of erythropoietin exerts neuroprotective/rescue effects upon Parkinson's disease model of rats with enhanced neurogenesis
(パーキンソン病モデルラットに対するエリスロポイエチンの脳室内低用量持続投与による神經保護効果及び神經新生について)

論 文 審 査 委 員 教授 阿部 康二 教授 筒井 公子 准教授 淺沼 幹人

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

エリスロポイエチン (EPO) は腎臓で産生される造血ホルモンである。EPOは腎性貧血に対して臨床応用されており、その安全性も証明されている。最近の報告でEPOは造血作用だけでなく、神經新生、神經保護などの効果があることが分かってきた。なかでもEPOの神經保護効果が、中枢神經系疾患の動物モデルで示されてきている。EPOの神經保護効果の作用機序として、アポトーシスの抑制、抗炎症効果、抗酸化作用および血管新生の促進などが関与していると考えられている。本研究では、ドパミン神經に対して神經毒性を有する6位水酸化ドパミン (6-OHDA) を用いてパーキンソン病 (PD) モデルラットを作成し、EPOの神經保護効果について検討を行った。6-OHDAを用いPDモデルを作成後、側脳室内にミニ浸透圧ポンプを用いて、低用量のEPO(100U/day) もしくはコントロールとしてラット血清アルブミン加生食を1週間持続投与した。ポンプ挿入1、4週間後にアンフェタミン誘発回転運動による行動学的評価を行い、その後屠殺し組織学的評価を行った。EPO投与群では、副作用の多血症もなく、コントロール群と比べ行動学的に改善が得られ、免疫染色ではEPO投与群では線条体及び黒質でチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性線維及び細胞の残存と脳室下帯における神經前駆細胞の増加がみられた。またEPO投与群では黒質でTUNEL陽性アポトーシス細胞の減少とリン酸化Akt陽性細胞の増加を認めた。EPOはPI3K-pathwayを介してAktを活性化させ、ドパミン神經のアポトーシスを抑制していると考えられた。低用量持続EPO投与は、副作用もなくパーキンソン病に対する有効な治療手段になる可能性があると思われた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、腎性造血ホルモンであるエリスロポイエチン (EPO) の脳神經保護効果についてパーキンソン病 (PD) モデルラットを用いて検討したものである。6位水酸化ドパミン (6-OHDA) を用いPDモデルを作成後、側脳室内にミニ浸透圧ポンプを用いて、低用量のEPO (100U/日) もしくはコントロールとしてラット血清アルブミン加生食を1週間持続投与した。ポンプ挿入後1、4週間目にアンフェタミン誘発回転運動による行動学的評価を行い、その後屠殺し組織学的評価を行ったところ、EPO投与群ではコントロール群と比べて行動学的な改善が得られ、免疫組織染色では線条体及び黒質でチロシン水酸化酵素陽性線維及び細胞の残存と脳室下帯における神經前駆細胞の増加がみられた。またEPO投与群では黒質でTUNEL陽性アポトーシス細胞の減少とリン酸化Akt陽性細胞の増加を認めた。本研究によりEPOはPI3K - Akt系を介してドパミン神經のアポトーシスを抑制していることが示唆された。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。