

氏名	松 浦 弘 治
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 1659号
学位授与の日付	平成9年9月30日
学位授与の要件	医学研究科生理系脳代謝医学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Cyclosporin A attenuates the decrease in tyrosine hydroxylase immunoreactivity in nigrostriatal dopaminergic neurons and in striatal dopamine content in rats with intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA線条体内注入ラットにおける黒質-線条体ドーパミンニューロン障害に対するcyclosporinAの保護効果)
論文審査委員	教授 黒田 重利 教授 庄盛 敏廉 教授 徳永 毅

学位論文内容の要旨

Parkinson 病は黒質ドーパミン(dopamine:DA)ニューロンの変性脱落を主病変とする緩徐進行性の疾患である。また、近年、神経変性疾患における免疫系機序の関与が報告され注目されている。そこで、Parkinson 病と同様の緩やかな変性をもたらすモデルとしての6-hydroxydopamine(6-OHDA)片側線条体内注入ラットを用い、免疫抑制剤cyclosporin A(CsA)の初期連日投与がドーパミンニューロンに対して保護効果を示すか否かを生化学的、組織学的に検討した。6-OHDA線条体内注入1, 4週間目に線条体DA, dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid(HVA)値は低下した。CsA 投与により、6-OHDA注入 4週間目の線条体DA, DOPAC値の低下は有意に改善した。黒質DA値は、6-OHDA注入 1週間目では変化は見られなかったが、4週間目に有意に低下した。この6-OHDA注入 4週間後の黒質DA値の低下もCsA 投与で正常化した。黒質tyrosine hydroxylase染色では6-OHDA注入 3日, 1週間後には注入側と対側との差は見られず、6-OHDA投与 4週間目にみられる注入側のTH陽性細胞数の低下は、CsA 投与により有意に回復した。6-OHDA線条体内注入 3日, 1, 4週間目には、注入側黒質のOX-42 染色, GSA-1B 染色が増強し、ミクログリアの活性化が示唆されたが、黒質GFAP染色の明らかな変化はみられなかった。CsA 投与は、黒質OX-42 染色, GSA-1B 染色GFAP染色像には影響を与えなかったことから、CsA によるドーパミンニューロン保護効果はミクログリアの増殖抑制(免疫抑制作用)以外の作用機序によるものと考えられた。以上、6-OHDA線条体内注入による緩徐進行性のParkinson病モデルラットにおいて、CsA 初期連日投与はドーパミンニューロンに対して保護効果を示すことを明らかにし、Parkinson 病へのCsA の治療的応用の可能性を示した。なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究はパーキンソン病の病態生理を解明するために、6-hydroxydopamine (6-OHDA)線条体注入ラットを用い、免疫抑制剤であるCyclosporin Aがドーパミンニューロンに保護効果を示すか否かを研究したものである。ラットの線条体内に6-OHDAを注入して、1, 4週目にドーパミンの代謝産物を測定したところ線条体、黒質で低下していた。Cyclosporin Aの初期連続投与によって、線条体、黒質のドーパミン代謝物の低下は有意に改善した。アストログリア、ミクログリアの明らかな増殖はなかった。この研究結果は6-hydroxydopamineを線条体内に注入することによって黒質-線条体ドーパミンニューロンの緩徐進行性障害がつくられること、その障害に対してCyclosporin Aが保護効果を示すことを明らかにした。これらの成果はパーキンソン病の病態に関して重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

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。