

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07410

研究課題名(和文) 線条体神経細胞の異常可塑性が遅発性ジスキネジアの原因か？

研究課題名(英文) The role of plastic changes of striatal spiny projection neurons in the development of tardive dyskinesia

研究代表者

富山 誠彦 (Tomiyama, Masahiko)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：40311542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：遅発性ジスキネジアモデルラットを長期作用型のハロペリドールを用いて作成し、それぞれの線条体投射神経細胞の神経終末を、淡蒼球内節(直接路の投射先)と淡蒼球外節(間節路の投射先)で電顕および免疫電顕により検討した。遅発性ジスキネジアモデルでは、淡蒼球内節でGABA作動性神経細胞の神経終末(ほとんどが直接路神経細胞の神経終末)が肥大しており、一方で淡蒼球外節ではGABA作動性神経細胞の神経終末には肥大は見られなかった。以上から、直接路神経細胞から淡蒼球内節へのGABA遊離の過剰が遅発性ジスキネジアの発現に重要な役割を果たしていることが推定される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遅発性ジスキネジアは従来、抗精神病薬によるドパミンD2受容体遮断による間節路神経細胞の異常が病態に重要であると考えられてきた。そのため、間節路神経細胞が発現するドパミンD2受容体が主な治療標的となってきた。私たちの結果は、間節路ではなく、直接路神経細胞が発現するドパミンD1受容体に主要な役割を果たしていることを示している。今後の治療標的が直接路神経細胞が発現するドパミンD1受容体に向けられる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：We found hypertrophy of axon terminal of striatal spiny projection neurons of the direct pathway in the internal segment of the globus pallidus in a rat model of tardive dyskinesia induced by chronic treatment with long acting haloperidol. However, no morphological changes were observed in axon terminals of spiny projection neurons of the indirect pathway in the external segment of the globus pallidus of the model. These results suggest that enhanced GABAergic transmission from the direct pathway plays an important role in the development of tardive dyskinesia.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：遅発性ジスキネジア 直接路神経細胞 淡蒼球内節

1. 研究開始当初の背景

線条体投射神経細胞には、それぞれ淡蒼球内節と外節に投射する直接路神経細胞と関節路神経細胞の2種類のGABA作動性神経細胞が存在し、それぞれドパミンD1受容体とD2受容体を発現している。従来、ドパミンD2受容体遮断薬の長期使用で生じる遅発性ジスキネジアの発現にはドパミンD2受容体の過敏性獲得による関節路神経細胞の機能低下が重要な役割を果たしていると考えられてきた。しかしながら、遅発性ジスキネジアは一旦発症すると原因薬剤を中止しても長期間持続することから、神経可塑性がその発症に大きく寄与することが推定されている。通常、D2受容体ではなく、D1受容体が可塑性を誘導するため、遅発性ジスキネジアのD2受容体過敏仮説には矛盾があると言わざるを得ない。遅発性ジスキネジアモデルでは、ドパミンD3受容体が線条体で増加することが報告されている。D3受容体はD1受容体と同様に直接路神経細胞に共局在し、D1受容体のシナプス後膜への内在化抑制(D1受容体の効果の増大させる)を引き起こす。結果としてシナプス後膜上のD1受容体を増加させ、D1受容体刺激の増大をもたらす。以上の結果は、遅発性ジスキネジアでは、直接路神経細胞がD1受容体刺激に対して過敏となり、直接路神経細胞の機能増大がその病態と関係している可能性を示している。

研究代表者らは、パーキンソン病患者にみられるL-ドパ誘発ジスキネジアにおいても、ドパミンD3受容体の線条体での発現増加、直接路神経細胞のGABA合成亢進、その結果として直接路神経細胞の淡蒼球内節における神経終末のGABA蓄積による肥大がジスキネジア閾値の低下を反映し、L-ドパ投与時の淡蒼球内節への過剰なGABA放出がジスキネジア発現を決定していることを見出してきた。すなわち、遅発性ジスキネジアモデルにおいても、直接路神経細胞がL-ドパ誘発ジスキネジアモデルと類似の変化をきたしている可能性がある。

2. 研究の目的

遅発性ジスキネジアモデルの直接路あるいは関節路神経細胞の機能的変化と形態変化を検証し、直接路神経細胞と遅発性ジスキネジアとの関連を明らかにする。

3. 研究の方法

遅発性ジスキネジアモデルラットを長期作用型のハロペリドールを用いて作成する。線条体の線条体のそれぞれの線条体投射神経細胞の神経終末を、淡蒼球内節（直接路の投射先）と淡蒼球外節（関節路の投射先）で電顕および免疫電顕により検討する。

4 . 研究成果

遅発性ジスキネジアモデルでは、淡蒼球内節で GABA 作動性神経細胞の神経終末（ほとんどが直接路神経細胞の神経終末となる）が肥大しており、一方で淡蒼球外節では GABA 作動性神経細胞の神経終末には肥大は見られなかった。以上から、直接路神経細胞から淡蒼球内節への GABA 遊離の過剰が遅発性ジスキネジアの発現に重要な役割を果たしていることが推定され、L-ドパ誘発ジスキネジアと類似の病態の存在が推定される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura Takashi, Nishijima Haruo, Mori Fumiaki, Kinoshita Iku, Kon Tomoya, Suzuki Chieko, Wakabayashi Koichi, Tomiyama Masahiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Axon terminal hypertrophy of striatal projection neurons with levodopa-induced dyskinesia priming	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1169336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2023.1169336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Yoshiki, Nishijima Haruo, Nakamura Takashi, Furukawa Tomonori, Kinoshita Iku, Kon Tomoya, Suzuki Chieko, Tomiyama Masahiko	4. 巻 806
2. 論文標題 Altered amantadine effects after repetitive treatment for l-dopa-induced involuntary movements in a rat model of Parkinson's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137248 - 137248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2023.137248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishijima Haruo, Tomiyama Masahiko	4. 巻 456
2. 論文標題 GABA storage and release from direct pathway neurons account for the enhanced short-duration response of L-dopa in Parkinson's disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 122844 - 122844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2023.122844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 引地浩基 西島春生 森 文秋 富山誠彦
2. 発表標題 遅発性ジスキネジアモデルにおける淡蒼球内節の形態変化について
3. 学会等名 神経科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村崇志 西嶋春生 森 文秋 富山誠彦
2. 発表標題 L-ドバ誘発ジスキネジアにモデルにおける淡蒼球内節の病理学的変化
3. 学会等名 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西嶋春生 木下 郁 中村崇志 西嶋春生 三木康雄 富山誠彦
2. 発表標題 遅発性ジスキネジアモデルにおける線条体におけるダイノルフィンの変化
3. 学会等名 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 崇志 (Nakamura Takashi) (00880014)	弘前大学・医学研究科・客員研究員 (11101)	
研究分担者	山田 順子 (Yamada Junko) (30334965)	弘前大学・保健学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	森 文秋 (Mori Fumiaki) (60200383)	弘前大学・医学研究科・准教授 (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	西嶋 春生 (Nishijima Haruo) (90858177)	弘前大学・医学部附属病院・講師 (11101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関