

2-O-4

LRRK2 阻害薬を用いたパーキンソン病治療の検討

澤田 浩秀
 小木曾 昇、高野 聡美、六車 香織

パーキンソン病 (PD) の発症および進行の原因の一つとして、ミクログリアの活性化による炎症性プロセスの関与が考えられる。また、遺伝性 PD の原因遺伝子の一つである leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) は、特にミクログリアなどで強く発現する酵素タンパク質であり、炎症性変化が起こるとその酵素活性が上昇し、炎症性サイトカインなどの過剰発現を引き起こすことが報告されている。我々は、ドーパミン神経を傷害する薬物である 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) を用いて PD モデルマウスを作成し、LRRK2 を阻害することにより、PD でみられるミクログリア活性化による炎症性反応が抑制され、PD の治療に応用することが可能かどうか検討を行った。

10~12 週齢の C57BL/6J 雄マウスに MPTP (20mg/Kg) を投与し、さらに各種 LRRK2 阻害薬を投与した群 (MPTP-iLRRK2 群) と投与しない群 (MPTP 群) を作り、MPTP-iLRRK2 群において黒質ドーパミン神経細胞の変性および同部位におけるミクログリア活性化が抑制されるかどうか、MPTP 群と比較した。LRRK2 阻害薬として、LRRK2-IN-1、GSK2578215A、TAE684 を用いた場合の黒質ドーパミン神経細胞の変性抑制効果は確認できなかったが、GW5074 の投与による黒質ドーパミン神経の変性抑制効果が認められる傾向があり、実験用マウスを追加し有意な効果が認められるかどうか検討中である。

2-O-5

変異型フィブリノゲン A α 鎖を用いたフィブリノゲン生合成に関する研究

澤村 暢、坂本 秀生、前川 真人

【はじめに】フィブリノゲンは分子量約 3.4 万の糖タンパク質であり A α 、B β 、 γ の 3 種類のポリペプチド鎖がジスルフィド結合している。今回浜松医科大学にて先天性無フィブリノゲン血症と診断された一患者を経験し、その解析から *FGA* 遺伝子の 1238bp の欠落を見出した。同時にウェスタンブロット法により、*FGA*、*FGB*、*FGG* 遺伝子の産物である A α 鎖、B β 鎖、 γ 鎖が血漿中には存在しないことを確認した。本研究では 3 種類のポリペプチド鎖のうち A α 鎖の欠失をフィブリノゲン非産生の培養細胞株 COS-1 を用い再現し、その動態について研究を行った。

【方法・結果・考察】*FGA*、*FGB*、*FGG* 遺伝子を組込んだタンパク発現ベクターを COS-1 細胞に遺伝子導入し、それぞれのタンパクを合成させ、フィブリノゲンの生成分泌に関してタンパクレベルでの解析を行った。また、*FGA* の代わりに患者と同様の変異を導入した変異型 *FGA* を用いた解析も行った。その結果、A α 鎖、B β 鎖、 γ 鎖を発現させた細胞については細胞内だけではなく、培養液中にも分泌されていた。変異型 A α 鎖を発現させた細胞については細胞内には発現しているものの、培養液中には分泌されなかった。これらのことから不完全な A α 鎖では細胞外に分泌されず、3 本のポリペプチド全てがある程度完全な形で合成されないと分泌されない、即ち欠損症を引き起こすものと考えられる。