

ホスホジエステラーゼ阻害薬を用いたパーキンソン病治療の検討

澤田 浩秀
今西麻樹子
澁谷 雪子

Phosphodiesterase (PDE) はセカンドメッセンジャーである cAMP および cGMP をそれぞれ AMP、GMP に分解する酵素であり、これには PDE1 から11までのアイソザイムファミリーが存在する。この中の幾つかのアイソザイムに対して選択的に阻害する阻害剤が発見され、これらは抗炎症作用、気管支拡張作用、血管拡張作用など様々な薬理作用を有する。

cAMP あるいは cGMP は神経細胞などの転写に重要なはたらきをもち、PDE 阻害によりそれらの濃度を高くすると転写活性は亢進する。これにより、神経細胞内において神経栄養因子などの発現量が増加し、神経保護効果が高まる。今回の研究は、パーキンソン病における黒質ドーパミンニューロンの変性および脱落が、PDE 阻害薬によって抑制することが可能かどうか調べるのが目的である。PDE 阻害薬として、Rolipram (PDE4 inhibitor, cAMP specific), Zaprinas (PDE5 inhibitor, cGMP specific), Papaverine (PDE10A inhibitor, cAMP and cGMP specific) 等を用いて検討を行う。

20週齢の C57BL/6 雄マウスに、ドーパミン神経を選択的に破壊する薬物である 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与しパーキンソン病モデルを作成する。このモデルマウスにそれぞれの PDE 阻害薬を投与した場合の、黒質ドーパミン神経細胞数の変動について形態学的に解析し、PDE 阻害薬を投与しない群と比較することにより、神経変性に対する抑制効果を調べる。また、活性化ミクログリアの数を定量化することによって、脳における炎症反応の抑制性についても検証する。一方、cAMP および cGMP の定量を ERISA 法を用いて行い、さらに cAMP などの量が増加することによって CRE 依存的転写活性が亢進するため、phosphorylated CREB (pCREB) の発現をウェスタン・ブロット法を用い確認する。

パーキンソン病治療に用いられる薬物は副作用の強いも多く、本薬剤が新たなパーキンソン病治療薬として役立つことを期待し研究を行う予定である。