

解禁日時:2019年6月24日(月)午後6時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2019年 6月 24日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「 ミクログリアのCav1.2カルシウムチャネルの神経変性疾患における役割を解明 」 — パーキンソン病治療におけるL型カルシウムチャネル拮抗薬の利用に警鐘 —

【ポイント】

- L型カルシウムチャネル^{*1}の拮抗薬は、ミクログリアのM1型活性化^{*2}への移行を促進し、M2型活性化^{*2}への移行を抑制することを明らかにしました。
- マウスでミクログリア特異的に Cav1.2 カルシウムチャネルの発現を抑制すると、パーキンソン病様の症状が悪化することが実証されました。
- 本研究の知見は、L型カルシウムチャネル拮抗薬を用いたパーキンソン病治療を行う上で重要な情報と考えられます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞薬理学分野の田邊勉教授、三枝弘尚助教、王馨爽大学院生らの研究グループは、ミクログリアに発現するL型カルシウムチャネルのCav1.2が神経変性疾患において果たしている役割をつきとめました。この研究は運営費交付金及び文部科学省の科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2019年6月24日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

パーキンソン病は振戦(ふるえ)や姿勢反射障害等の症状を示す進行性の神経変性疾患で、中脳黒質のドーパミン神経細胞が細胞死を起こし減少していくことが発症の原因であると考えられています。現在の治療法は脳内に不足するドーパミンを補うレボドパ(ドパ脱炭酸酵素阻害薬:DCI配合)等のドーパミン補充療法が主流で、パーキンソン病を根本的に治療できるものではありません。しかし、最近、L型カルシウムチャネルの拮抗薬が、ドーパミン神経細胞死を抑制して病気の進行を防ぐ根本的な治療薬になるのではないかと期待されています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、まず、パーキンソン病の病態と密接に関わるミクログリアにおいてL型カルシウムチャネルの一つCav1.2が発現していることを見出しました。次に、L型カルシウムチャネル拮抗薬のミクログリア活性化に対する影響を培養ミクログリア細胞で調べました結果、L型カルシウムチャネル拮抗薬は、M1型活性化を

促進し、M2型活性化を抑制することが明らかになりました。この結果からミクログリアの L 型カルシウムチャネルを抑制すると神経変性が起きやすくなることが予想されました。

この仮説を実証するために、Cav1.2 チャネルの発現を時期特異的に、さらにミクログリア特異的に抑制可能なトランスジェニックマウス(以下、Cav1.2 KD マウスと略)を作製しました。そして、MPTP という黒質のドーパミン神経細胞を選択的に障害する薬物を投与して、パーキンソン病様の病態を引き起こし、Cav1.2 KD マウスのパーキンソン病様症状がどのように変化するかを調べました。まず、行動学的実験では、Cav1.2 KD マウスの行動失調は、野生型マウスと比べ激しいことが観察されました。また、組織学的解析から、黒質のドーパミン神経細胞の数や線条体のドーパミン神経線維終末の数が、Cav1.2KD マウスにおいて野生型マウスより少ない傾向が見出されました(線条体では黒質から投射されるドーパミン神経の終末が観察されます) (図1)。

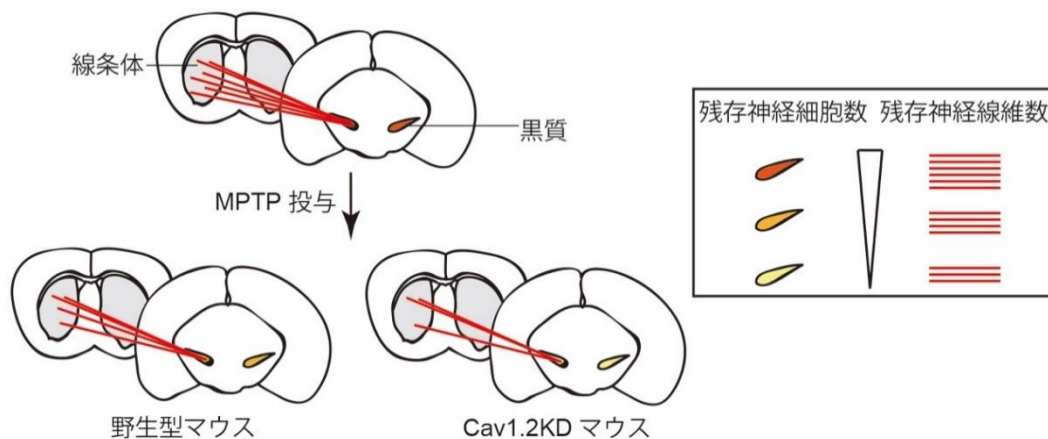


図1 Cav1.2KD マウスでは MPTP によるドーパミン神経の細胞死が増強される。

さらに、ミクログリアの活性化状態に特徴的なマーカー遺伝子の発現を調べたところ、Cav1.2KD マウス黒質では野生型より M1 型活性化のマーカーを発現するミクログリアの数が 20%程度多く、M2 型活性化のマーカーを発現するミクログリアの数は 20%-25%程度少ないという結果が得られました。線条体のミクログリアの M1、M2 型マーカー遺伝子発現は、黒質におけるのと同様な傾向にありました。

これらの結果から、ミクログリアの Cav1.2 チャネルの発現を低下させた場合、MPTP 投与により誘導されるミクログリアの活性化パターンが野生型と比較して変化する(炎症促進性の M1 型が多くなり、炎症抑制性の M2 型が少なくなる)ことが明らかになりました。このようなミクログリア活性化パターンの変化によって、黒質に存在するドーパミン神経細胞死が促進され、パーキンソン病様症状が悪化すると考えられます(図2)。従って、ミクログリアにおける Cav1.2 チャネルの本来の機能として、M1 型活性化を抑制し M2 型活性化を促進することにより神経細胞を保護するように働く可能性があると思われます。

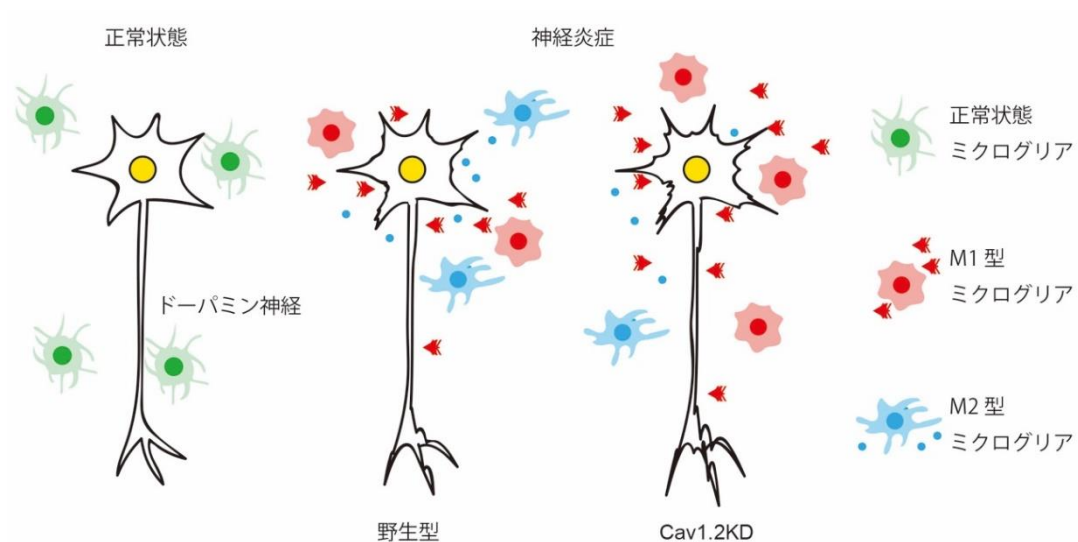


図2 Cav1.2KD マウスのミクログリアは MPTP 処理により M1 型活性化が促進され、M2 型活性化が抑制される。そのため Cav1.2KD マウスではドーパミン神経細胞死が促進される。

【研究成果の意義】

黒質のドーパミン神経細胞には L 型カルシウムチャネル、Cav1.3 が存在し、このチャネルの活性を抑制するとドーパミン神経細胞死が抑制されると考えられています。最近 L 型カルシウムチャネル拮抗薬の一つイスラジピンのパーキンソン病に対する治療効果を調べる臨床試験が行われましたが、結果は思わしくなかったことが知られています。本研究の成果から考えられることはイスラジピンがミクログリアの Cav1.2 チャネルも同時に阻害したことにより神経細胞の Cav1.3 チャネルの阻害によってもたらされる神経細胞保護的効果が相殺されたのではないかということです(図3)。従って、L 型カルシウムチャネル拮抗薬をパーキンソン病治療に応用する場合は、Cav1.2 チャネルの阻害効果の少ないもの、より Cav1.3 チャネルに対する選択性の高いものが望ましいと考えられます。

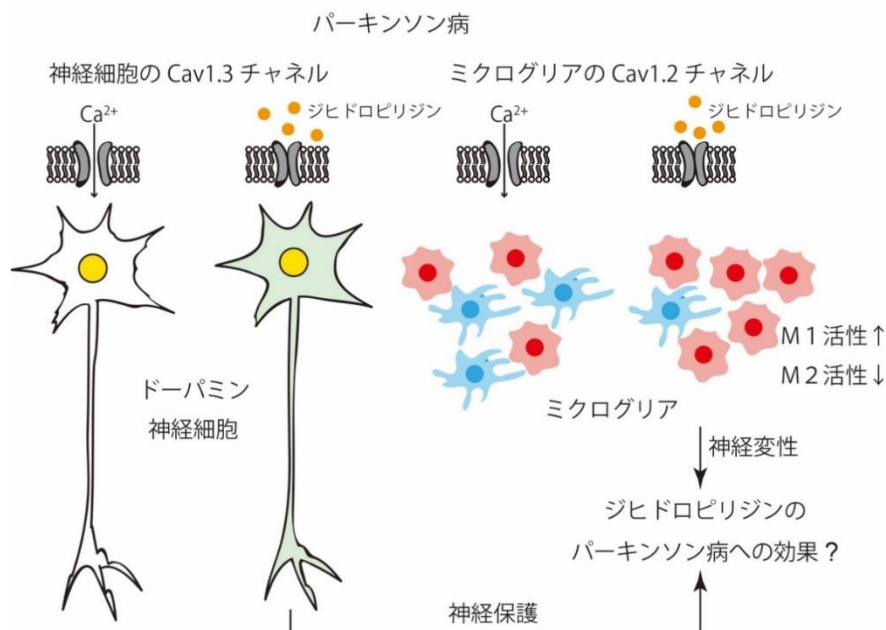


図3 ジヒドロピリジンのドーパミン神経に対する作用とミクログリアに対する作用。

パーキンソン病においてドーパミン神経の Cav1.3 チャンネルを阻害して神経保護作用を発揮するだけでなく、ミクログリアの Cav1.2 チャンネルを阻害することにより神経変性を促進してしまう可能性がある。

【用語解説】

*1 L 型カルシウムチャンネル

カルシウムチャンネルには阻害剤に関する感受性や電気生理学的特性の異なるいくつかのタイプが存在する。L 型カルシウムチャンネルはそのうちの一つで、ジヒドロピリジン系薬剤(主に高血圧等の循環器系疾患治療に使われる)によって阻害される。哺乳類は4種類の L 型カルシウムチャンネルの遺伝子を持ち(Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3, Cav1.4)、いずれもジヒドロピリジン系薬剤により阻害されるがその感受性は異なる。

*2 ミクログリア、M1型活性化、M2型活性化

ミクログリアは中枢神経系を構成する細胞の一つで、脳内全細胞の10%程度存在する。ミクログリアは脳の恒常性維持に重要な細胞で、周囲の環境や刺激の種類に応じて異なった活性化状態を示し、神経細胞を障害したり、逆に保護的作用を示したりする。細菌の細胞膜構成成分であるリポポリサッカライドやインターフェロン γ で刺激されると、炎症促進性(神経細胞障害性)の M1 型と呼ばれる活性化状態に移行し、サイトカインの一種 IL-4 等で刺激されると炎症抑制性(神経細胞保護的)の M2 型活性化状態を示す。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Blockade of microglial Cav1.2 Ca^{2+} channel exacerbates the symptoms in a Parkinson's disease model

【研究者プロフィール】

田邊 勉(タナベ ツトム) Tanabe Tsutomu
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
細胞薬理学分野 教授

・研究領域

Ca チャンネル、神経変性疾患



三枝 弘尚(サエグサ ヒロナオ) Saegusa Hironao
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
細胞薬理学分野 助教

・研究領域



Ca チャネル、神経変性疾患

王 馨爽(オウ ケイソウ) Wang Xinshuang
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
細胞薬理学分野 大学院生

・研究領域

Ca チャネル、神経炎症

Huntula Soontaraporn (ハンツラ スンタラポーン)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
細胞薬理学分野 大学院生

・研究領域

Ca チャネル、ミクログリアの神経生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科
細胞薬理学分野 氏名 田邊 勉(タナベ ツトム)
TEL:03-5803-5168 FAX:03-5803-0122
E-mail:t-tanabe.mphm@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp