

# Impaired in vivo dopamine release in parkin knockout mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード: 作成者: 大山, 彦光 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000971">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000971</a>

順天堂大学 博士（医学）

氏名 大山 彦光

論文題目 Impaired Motor Skill Learning and Low Dopamine Release in Parkin Knockout Mice

(Parkin ノックアウトマウスにおける運動学習障害とドパミン放出低下)

#### 論文内容の要旨

目的 パーキンソン病はドパミン (DA) ニューロンの選択的脱落により、進行性の運動障害を主症状とする神経変性疾患である。殆どが孤発型であるが、5-10%に単一遺伝子異常に伴う家族制パーキンソン病が存在する。最も頻度が高い家族性パーキンソン病として常染色体劣性若年性パーキンソニズム (AR-JP, PARK2) があり、その原因遺伝子として Parkin が同定されている。Loss-of-function 効果が発症機序として考えられるが、その遺伝子改変モデルである Parkin ノックアウトマウス (PKO) では DA ニューロン脱落は起こらず、形態学的な表現型には明らかな異常がなく、ロタロッド等を用いた運動機能試験でもパーキンソン症状を呈さない。本研究では、PKO の運動学習機能および DA 放出能を調べた。

方法 若齢マウス (3-6 カ月齢) および加齢マウス (9-12 カ月齢) の PKO マウスおよび野生型マウス (WT) を用いた。大径ロタロッドを連続 4 日間行うことにより運動学習能を調べ (slip-rod test), 小径ロタロッドを 1 日で行う従来の運動機能試験と比較する。また、マウスを持続麻酔下に脳定位固定装置固定し、黒質線状体路の電気刺激により誘発された DA 放出を、同側線条体に挿入した記録電極で電気化学的に測定する。

結果 小径ロタロッド試験による運動機能には遺伝子型による有意差はなかったが、大径ロタロッドによる運動学習試験では PKO 群で運動学習能の低下がみられた。また、単発刺激 (50Hz×2 秒間) に対する DA 放出の振幅は若齢 PKO 群で若齢 WT 群より低下したが、加齢群では有意差が消失した。DA トランスポーター (DAT) 阻害薬であるノミフェンシンの投与によっても若齢群の遺伝子型による差は消失しなかった。6 連刺激 (5 秒間隔) による DA 放出の蓄積効果が WT 群では成長とともに低下したのに対し PKO 群では蓄積効果が成長により低下しなかった。DA 蓄積効果は遺伝子型、月齢にかかわらず DAT 阻害剤により消失した。

#### 考察

PKO 群で DA 放出の振幅低下が DAT 阻害剤で消失しないことから、PKO では DA 放出機構に一次的な異常がある可能性が示唆された。さらに連続刺激による蓄積効果が PKO 群で成長によって低下しないこと、加齢群で DA 放出に差がなくなることから PKO 群では DAT のダウンレギュレーションが代償的に起きている可能性が示唆された。若齢 PKO 群では運動学習能が低下していたことから、Parkin の欠損は DA ニューロンの脱落以前に DA 放出能低下を引き起こし、その結果運動学習機能の障害を来す可能性が考えられた。