

特 別 講 演 抄 録

特 I. Tetrabenazine 反復投与による黒質-線条体の変化

佐藤 隆夫

近畿大学医学部第2病理学教室

Tetrabenazine (TBZ) は神経細胞内でのカテコールアミンの枯渇をもたらすことから舞踏病の治療薬として1950年代より使用されてきた。現在はそのラットへの単回投与により、主にうつ病の実験モデルとして用いられている。TBZ は神経終末におけるシナプス小胞膜上に存在する vesicular monoamine transporter (VMAT) を阻害することにより、カテコールアミンのシナプス小胞内への取り込みを阻害する。カテコールアミンの一つであるドーパミンの異常がパーキンソン病で認められることは広く知られており、近年ドーパミンの代謝の異常が黒質-線条体系に酸化ストレスを発生させ、その結果としてパーキンソン病に特有の神経細胞の変性、萎縮をもたらすと考えられている。TBZ 投与、特に反復投与による神経終末におけるドーパミンの代謝異常の誘導とそのため形態学的変化が生じる可能性を想定し TBZ 反復投与モデルの作製と黒質-線条体の形態学的変化および行動量の変化の検討を試み、液体クロマトグラフィーによるドーパミンおよびその代謝産

物の生化学的測定を試みた。そして、単回投与群および従来パーキンソン病の実験モデルとして用いられてきた MPTP, 6-OHDA 投与群との比較を行った。TBZ 反復投与では単回投与群とは異なり行動学的、形態学的に回復しない不可逆な変化が認められた。生化学的にもドーパミンの減少, 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC), Homovanillic acid (HVA) の増加が認められドーパミンの細胞内代謝異常が認められたが、それらの増加も投与後1, 2週間の生存では器質的変化を反映し、逆に代謝産物の減少が認められた。TBZ 反復投与により誘導される長期間のドーパミンの代謝異常が神経細胞の変性、萎縮を誘導したと考えられた。その変化は従来の MPTP, 6-OHDA 投与モデルで認められる急性で高度の変化ではなく、慢性で、経時的に悪化傾向を示す病変であった。TBZ 反復投与モデルは慢性疾患としてのヒトパーキンソン病を検討するために MPTP, 6-OHDA 投与によるモデルとともに有用な実験モデルであると考えられた。

特 II. ケモカインと免疫応答

義江 修

近畿大学医学部細菌学教室

ケモカインは特定のタイプの白血球に作用して遊走や組織局在を誘導するサイトカインの一群で、ヒトでは現在40種以上のケモカインが知られている。我々はシグナル配列トラップ法(分泌タンパクやI型膜タンパクのcDNAを選択的にクローニングする方法)を用いてPHAで刺激したヒト末梢血単核球より新規のC型ケモカインSCM-1(Lymphotactin)とCC型ケモカインTARCを発見した。またESTデータベースを既知のCCケモカインをプローブとして探索することにより、新規のCC型ケモカイン4種LARC(MIP-3/Exodus), PARC(DC-CK/AMAC-1), ELC(MIP-3)およびSLC(6Ckine)を発見した。これらのケモカインはそれぞれに特有のパターンで特にリンパ系組織で構成的に発現しており、いずれもリンパ球に対して特異的に遊走活性を示した。そこでこれらのケモカインのレセプター同定を行った。その結果TARCはCCR4, LARCはCCR6, ELCとSLCはCCR7にそれぞれ特異的に作用することが分かった。またCCR4は他のグループが報告したMDCのレセプタ

ーであることも明らかにした。さらに我々は新規膜結合CX3C型ケモカインFractalkineのレセプターCX3CR1やSCM-1のレセプターXCR1も同定した。次に我々は末梢血中のCCR4発現細胞を解析した。CCR4はCD4陽性T細胞にのみ発現しており、しかもメモリーT細胞の一部が発現していた(~20%)。そこでCCR4発現T細胞をPHA+IL-2存在下で培養し、PMA+ionomycinで刺激するとおもにTh2サイトカインを産生した。このことからCCR4陽性細胞はTh2に分化していることが分かった。さらに我々はマウスの喘息モデルで、TARCは気道上皮細胞などで産生されており、TARCに対する中和抗体を投与することによって白血球浸潤や気道過敏性を抑制できることを示した。またアトピー性皮膚炎モデルNC/Ngaマウスでは炎症部位の表皮細胞がTARCを、皮下の樹状細胞がMDCを産生し、CCR4陽性T細胞の組織浸潤が促進されていることを見出した。我々の結果はアレルギー性疾患の病態形成にTARC/MDCとCCR4が重要な役割をはたしていることを示唆する。