

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		3 感染、癌、炎症に関わる自然免疫応答の解析
研究課題		骨と神経の相互作用による炎症制御機構の解析
新規・継続の別		新規
研究代表者	所属	東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発センター粘膜バリア学分野
	職名・氏名	特任准教授・古賀貴子
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	分子生体防御分野 教授・高岡晃教
概要 (100～150 字程度)		超高齢化社会において、高齢者の精神・神経疾患と骨粗鬆症は罹患 者数が非常に多く、解決すべき問題である。両疾患は合併する割合 が有意に高いが、その病因は不明なものが多い。本研究は、精神・ 神経疾患のひとつであるパーキンソン病に骨粗鬆症が付随する原因 の一つとして、ドパミン欠乏によるプロラクチンの亢進が影響する ことを明らかにした。
研究目的 (300 字程度)		パーキンソン病やアルツハイマー病などの精神・神経疾患には骨 粗鬆症の発症率が高い。しかし、これらの精神・神経疾患は運動障 害、認知障害といった主症状に加え、様々な症状を呈するため、骨 粗鬆症の発症原因は明らかにされていない。本研究はパーキンソン 病 (PD) の病因である線条体黒質のドパミン神経の障害が骨代謝 にどのように影響を及ぼすか、その原因は何かを、神経毒を投与し てドパミン神経を変性させたマウスを用いて明らかにすることを 目的とした。
研究内容・成果 (1000 字程度)		神経毒(MPTP)は脳線条体黒質のドパミン神経を変性させ、パーキ ンソン病を発症させる。マウスに MPTP を投与すると、マウスの 遺伝背景に強く依存するが、C57BL/6 マウスでは黒質ドパミン神 経は有意に欠落するが、パーキンソン病の主たる症状である運動症 状は呈さなかった。 μ CT による骨構造解析、骨組織解析の結果、 MPTP を投与したマウスでは、骨を吸収する破骨細胞が増加し、一 方、骨を形成する骨芽細胞が減少して、骨量低下を呈した。 ドパミンは下垂体前葉のプロラクチンの分泌を抑制する。プロラ クチン分泌が亢進すると性腺でのエストロゲン・テストステロンな どの性ホルモンの分泌が低下し、閉経後骨粗鬆症様の骨量減少を引 き起こす。MPTP 投与マウスでもプロラクチン濃度が亢進してい た。プロラクチンは破骨細胞分化には影響を示さなかったが、骨芽

	細胞による骨形成を抑制するために骨量低下を引き起こしたと考えられた。MPTP による線条体黒質でのドパミン神経細胞死には ROS の発生や脳内での炎症性細胞の活性化が誘因される。本研究で用いたマウスモデルでは、全身性に炎症性サイトカインの産生は見られなかったが、PD 患者脳での炎症が血液脳関門を通過し骨代謝に影響を及ぼす可能性も一因として今後検討する必要がある。
成果	【学会報告】 1. 飯田和章、清原秀一、山川智之、石川紘司、坂井信裕、永井隆士、木内祐二、高見正道、<u>古賀貴子</u>、稲垣克記、パーキンソン病治療薬と骨代謝についての解析、第 39 回日本骨形態計測学会、福岡 2019 年 7 月 5 日 2. <u>古賀貴子</u>、飯田和章、清原秀一、山川智之、石川紘司、坂井信裕、唐川亜希子、茶谷昌宏、稲垣克記、木内祐二、高見正道、ドパミン神経による骨代謝制御、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業平成 29 年度シンポジウム、東京、2019 年 3 月 16 日 3. 飯田和章、山川智之、清原秀一、坂井信裕、唐川亜希子、木内祐二、稲垣克記、<u>古賀貴子</u>、高見正道、パーキンソン病モデルマウスの骨代謝の解析、第 36 回日本骨代謝学会学術集会、長崎、2018 年 7 月 28 日 4. 飯田和章、山川智之、清原秀一、坂井信裕、唐川亜希子、木内祐二、稲垣克記、<u>古賀貴子</u>、高見正道、パーキンソン病モデルマウスの骨代謝の解析、第 4 回日本骨免疫学会、沖縄、2018 年 6 月 24 日
	【論文発表】 Kazuaki Handa, Shuichi Kiyohara, Tomoyuki Yamakawa, Koji Ishikawa, Masahiro Hosonuma, Nobuhiro Sakai, Akiko Karakawa, Masahiro Chatani, Mayumi Tsuji, Katsunori Inagaki, Yuji Kiuchi, Masamichi Takami Takako Negishi-Koga. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. <i>Sci Rep.</i> 9(1), 2019, 13768. IF: 4.011
	【新聞報道】