

パーキンソン病モデルと caspase 11

望月秀樹, 安田徹, 古谷剛, 水野美邦

順天堂大学/脳神経内科

パーキンソン病の剖検脳の検討で、ミクログリアの活性化を McGeer らにより報告されて以来、血管内皮細胞の増殖や炎症初期に発現する TNF-alpha などが黒質で確認され、孤発型パーキンソン病の発症機序と炎症の関与が近年指摘されている。パーキンソン病モデルである MPTP 急性投与マウスでは著明なミクログリアの活性化を黒質及び線条体で確認できる。この上流は、どのような機序が考えられるのか。炎症性サイトカインは、好中球の浸潤を誘導し炎症を引き起こす。この中で IL-1beta は、パーキンソン病の線条体で上昇していることが知られている。通常 IL-1beta は、不活性な状態で存在するが、活性を抑制しているプロドメインをカスパーゼ1が切断することにより活性化し細胞外に放出される。またこのカスパーゼ1の活性化にカスパーゼ 11 が必要である。MPTP 投与によるマウスモデルでは、このカスパーゼ 11 の上昇がミクログリアの活性化する以前の MPTP 投与後 12 時間後に上昇している。このカスパーゼ 11 の上昇が、ドパミン神経細胞死に関与するかにつき、カスパーゼ 11 ノックアウトマウスに MPTP 急性投与をすることにより黒質のドパミン神経細胞死につき検討したところ、黒質 TH 陽性細胞数は MPTP 投与後 7 日後の検討で優位に障害が抑制されていた。また、線条体における Dopamine および DOPAC も、C57black mouse の MPTP 投与群に比し優位に上昇していた。驚いたことに、カスパーゼ 11 ノックアウトマウスに MPTP 急性投与投与した群の黒質ミクログリアの活性化も抑制されていた。MPTP 投与による活性化ミクログリアは、iNOS の発現上昇が知られており、それが神経細胞死を増悪されているといわれている。MPTP 急性投与投与したカスパーゼ 11 ノックアウトマウスでは、iNOS の発現がなく神経細胞死制御の一因と思われる。カスパーゼ1の dominant negative transgenic mouse は、ALS model mouse と交配させることで生命曲線を延ばすことが可能となった。カスパーゼ 1/カスパーゼ 11 の系は変性疾患の神経細胞死に共通する経路であることが示唆される。この系の制御は、変性疾患の神経細胞死を抑制する可能性がある。