

【目的】本研究はパーキンソン病に伴う骨粗鬆症の病因解明を目的とした。パーキンソン病は脳線条体のドパミン神経が変性し、運動機能の低下を主症状とする疾患である。無動、静止時振戦、筋固縮、姿勢反射障害という特徴的な症状を示し、パーキンソン病に付随する骨粗鬆症は廃用性骨粗鬆症として捉えられがちであった。しかし、その連関や詳細な病因に関する研究は少ない。本研究ではパーキンソン病に使用される治療薬の骨代謝に対する影響と、パーキンソン病モデルマウスを用いた骨代謝の制御を明らかにすることを目的とした。

【方法】パーキンソン病モデルマウスは、脳線条体ドパミン神経の細胞死を誘導する神経毒 MPTP (1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン) (20 mg/kg) をマウスの腹腔内に、2時間おきに4回投与して作製した。また、パーキンソン病治療薬の骨代謝に及ぼす影響を検討するため、Levodopa (100 mg/kg)、Pramipexole (2 mg/kg)、Ropinirol (10 mg/kg)、Bromocriptine (4 mg/kg) を腹腔内投与した。このマウスの自発行動の異常は Open field test にて評価した。骨代謝についてはマイクロCTによる骨構造解析と骨組織切片を用いた組織学的解析を行った。

【結果】実臨床において使用されているパーキンソン病治療薬である Levodopa、Pramipexole、Ropinirol、Bromocriptine をマウスに投与し、骨組織を解析した結果、Levodopa は骨量を低下させることが明らかとなった。Levodopa は骨髄由来間葉系細胞からの骨芽細胞への分化と石灰化能を顕著に低下させた。末梢での Levodopa 代謝産物であるホモシステインが骨代謝に影響する可能性が示唆されていたが、確かに、血清中のホモシステインレベルが Levodopa 投与マウスで上昇していた。また、神経毒 MPTP を投与したパーキンソン病モデルマウスは、自発行動に異常を呈さなかったが、破骨細胞数が増加し、骨表面あたりの骨吸収面が増加し、同時に骨形成率が低下して骨量が減少することが明らかとなった。MPTP 投与マウスの骨髄細胞を RANKL 存在下で培養すると、過剰な破骨細胞を形成した。また、骨芽細胞培養条件下で培養すると、対照マウス由来の骨髄細胞に比べて骨芽細胞への分化と骨基質形成能が低下することが判明した。パーキンソン病患者でも血中プロラクチンレベルが亢進することが示されていた。ドパミン神経が変性したマウスでも、MPTP 投与 3日目から7日目にかけて血清中のプロラクチン濃度が亢進することが確認された。MPTP 投与マウスでは、ドパミン神経が変性した結果、末梢のプロラクチン濃度が亢進し、骨芽細胞分化とその石灰化能を抑制するために、骨形成が低下して骨量低下を引き起こしたことを示唆していた。本研究は、パーキンソン病に付随する骨粗鬆症は、パーキンソン病の運動障害による廃用だけが原因ではなく、治療薬である Levodopa や、血中プロラクチン濃度の上昇が原因となりうることを提唱した。

MPTP 投与マウスは破骨細胞分化の亢進により骨量が低下する

