

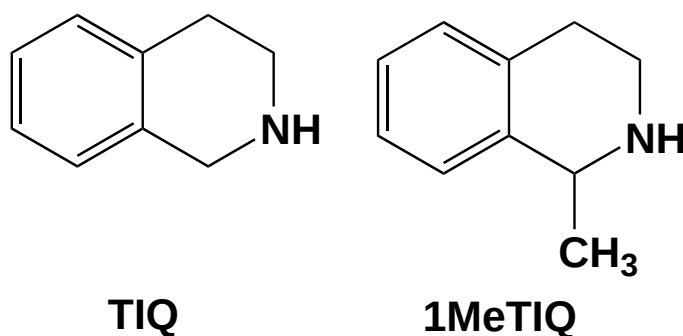
パーキンソン病発症・防御物質の探索

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 太田 茂

1 はじめに

パーキンソン病は振戦、固縮、無動症、姿勢反射障害を主症状とする運動性神経変性疾患であり、主に非遺伝性の神経変性疾患として認識されている。わが国の有病率は人口10万人につき約100人と推定され罹患率の高い神経難病といえる。病因に関しては、単一遺伝子との対応は未だに発見されておらず疫学的調査から多因子性疾患であることが強く示唆されているが、具体的な因子の特定には成功していない。一方1983年に MPTP という有機物質の摂取によってパーキンソン病様症状の発現が認められてから「主に環境中に存在する低分子性化合物によって発症するのではなかろうか」と考えられるようになってきた。

1986年、我々のグループは偶然の出来事をきっかけにラット脳内に存在する2種類の生体アミンを発見した。テトラヒドロイソキノリン(TIQ)、1メチルテトラヒドロイソキノリン(1MeTIQ)というこの2種の化合物は、我々のその後の研究からパーキンソン病と関連があるかもしれないと考えられるようになってきた。以下にその経緯を述べることにする。



2 パーキンソン病発症物質候補

MPTP は強いパーキンソニズム惹起活性を有している化合物ではあるが、天然に存在する可能性が極めて低いことから、真のパーキンソン病発症物質にはなり得ないと考えられている。その点 TIQ は脳内在性アミンとしてラットのみだけでなく、マウス、サル、ヒトにおいても存在している事が明らかとなった。また永津ら（現 藤田保健衛生大）のグループは、パーキンソン病や MPTP モデルにおいて顕著に減少するチロシン水酸化酵素活性に注目し、これを指標に MPTP に化学構造の類似した化合物群よりパーキンソン病発症物質のスクリーニングを行った結果、TIQ を見出した。我々は TIQ をマウスに投与することによって、パーキンソン病様症状の発現を認めた。これらの結果から TIQ は脳内在性のパーキンソン病発症物質候補であると提案した。

一方、Pfeiffer らはパーキンソン病患者の脳脊髄液から分子量 1 万以下の分画を集め、中脳

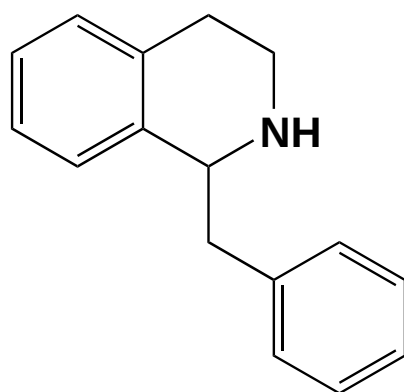
初代培養系に加えてみたところ細胞毒性を示すことを報告している。この毒性はパーキンソン病治療薬デプレニルにより軽減されるため、パーキンソン病発症物質がパーキンソン病患者の脳脊髄液中に存在する可能性が示唆された。

これらの報告をふまえて我々は、

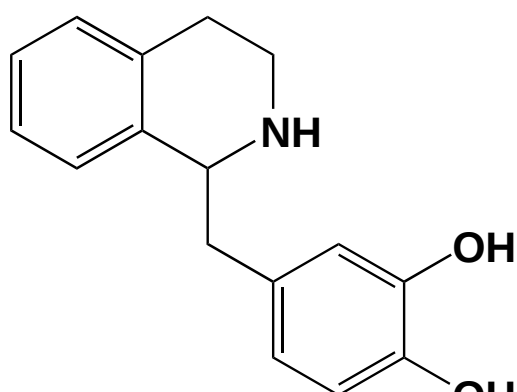
- 1 ヒト脳内在性物質であること
- 2 パーキンソン病患者の脳あるいは脳脊髄液中で濃度上昇がみられること
- 3 神経細胞において毒性が認められ、実験動物の個体レベルにおいてパーキンソニズムを発症させ得る物質であること

の3つがパーキンソン病発症物質の備えているべき条件であると考えた。

パーキンソン病患者死後脳の TIQ を定量したところ、コントロールと比較して有意な差が認められなかった。これは 2 番目の条件を満たしていないことになり、TIQ それ自体が発症物質となっている可能性は低いと考えられた。



1BnTIQ



3',4'DHBnTIQ

TIQ 骨格を有する化合物のパーキンソン病発症物質としての可能性は、我が国を中心に積極的に研究が行われてきた。その中でも 1 ベンジルテトラヒドロイソキノリン (1BnTIQ) はヒト脳脊髄液およびマウス脳内から検出され、パーキンソン病患者の脳脊髄液中で増加傾向にある化合物である。最近我々は中脳線条体切片共培養系を用いた実験により、1BnTIQ がまず中脳のドパミン量を減少させ、一定時間経過後、細胞体の萎縮を経てドパミン神経を細胞死に至らしめることを見出している。このドパミン減少は濃度依存的かつ時間依存的であった。また、このドパミン減少は不可逆的であった。以上の結果よりドパミン減少の原因は単なる 1BnTIQ による TH 阻害ではなく別の可能性が示唆され、この原因を突き止めることが 1BnTIQ によるドパミン神経細胞死、ひいてはパーキンソン病原因解明の糸口となるのではと期待される。サル、マウスに投与するとパーキンソニズムを引き起こすことも明らかとなり、上記 3 つの条件を満たしている点で、パーキンソン病発症の有力な候補化合物となり得ることが示された。

3',4'ジヒドロキシ 1 ベンジルテトラヒドロイソキノリン (3',4'DHBnTIQ) は、マウス脳内か

から見出された TIQ 骨格を有する内在性化合物であり、ドーパミン構造を内包しているためにドーパミントランスポーター (DAT) に認識されやすいと考えられる。実際 DAT による細胞内への取り込みを調べたところ、細胞内に取り込まれることが明らかとなった。行動薬理試験を行ったところ、パーキンソニズムには DAT による細胞内への取り込まれ易さと相関があることが示唆された。3',4'DHBnTIQ の代謝に関する検討を行ったところ、カテコール O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) による代謝物として O-メチル体が得られた。代謝物を用いて DAT による細胞内への取り込みを調べたところ、母化合物と比較して取り込み量は減少した。更に代謝物の中脳初代培養細胞に対する神経毒性を調べてみると、やはり母化合物と比較して毒性は低下していた。COMT 阻害剤を同時に培養細胞に加えると毒性が減弱されることから、O-メチル化体は DAT に取り込まれにくいものの、細胞内で生成した O-メチル化体は母化合物と比較して毒性が増強されることが示唆される。通常解毒反応を司っていると考えられている COMT が代謝活性化に関与している可能性を示唆するものとして興味深い。

3 熱帯果実 (サワーソップ) 摂取とパーキンソニズムとの関係

最近、西インド諸島 (グアデロープ島) において特徴的なパーキンソニズムを呈する患者が存在するという報告がなされた。この患者の多くはサワーソップという果実あるいはその葉から抽出された茶を摂取していた。症状が軽い場合は、サワーソップの摂取を中止すると回復傾向が認められることから、サワーソップ摂取が本症の原因となっていることが強く示唆されている。これらの果実には上記の類似化合物であるベンジルイソキノリンアルカロイドが数種含まれており、これらの TIQ 類が神経毒としてパーキンソニズムを発症している可能性がある。

しかしサワーソップという果実は熱帯地方に普遍的に存在しており、現在までのところグアデロープ島の一部のみで発症している事実から考えて、その土地の住民の遺伝因子も発症に影響を与えていると思われる。環境因子と遺伝因子の相互作用によって発症するという立場から検討を加えていく必要があると考えられる。

4 パーキンソン病防御物質候補

我々は TIQ をラット脳から検出する際に 1 位にメチル基を持つ 1MeTIQ も検出した。1MeTIQ はヒト死後脳、ネコ脳、マウス脳でも同様に存在していた。この化合物をパーキンソン病患者死後脳で定量したところ、TIQ とは異なりパーキンソン病患者死後脳で有意に減少していた。これは正常時には防御的に働いている物質が減少したために病的な状態になったと考えることができる。そこでこの作業仮説を確かめるために行動薬理試験を行った。1MeTIQ をマウスに連続投与し、MPTP、TIQ、1BnTIQ により引き起こされるパーキンソニズムに対する影響を調べたところ、パーキンソニズムが抑制された。また、1MeTIQ は中脳腹側部初代神経細胞培養系においても神経保護作用を示すことが最近明らかとなり、その作用メカニズムについて検討を加えている。このように 1 位にメチル基がついているという僅かな違いだけで、1MeTIQ は TIQ や 1BnTIQ と反対の作用を示すことが明らかとなった。また、サルを部位別に分けて

1MeTIQ 内在量を測定したところ、1MeTIQ は黒質、線条体に多く局在していた。これは内在性 1MeTIQ が黒質線条体系において何らかの生理的役割を果たしている可能性を示唆する結果として興味深い。

In vivo でも in vitro でも神経保護作用を示す 1MeTIQ であるが、いずれも内在性 1MeTIQ 量と比較すると高濃度であり、脳内に存在する 1MeTIQ がどのような役割を担っているかについては今後の研究を待たねばならない。1MeTIQ は死後脳で顕著に減少しているものの、脳脊髄液、血液におけるパーキンソン病態での詳細な量的変化は未だ調べられていない。また、病気の重症度、発症年齢、罹病期間と 1MeTIQ 量の関係を明らかにすることも意味があると思われる。

5 終わりに

パーキンソン病発症物質と防御物質は密接な関係にあると考えられる。パーキンソン病の原因物質を探り、より良いモデル動物を作製することは、防御物質や治療薬を見出すうえで不可欠である。また、防御効果のある物質や治療薬を探したりそのメカニズムを調べる過程で、発症原因に近づくこともあるのではないだろうか。パーキンソン病が発症物質、防御物質の両面から研究が進み、いつの日か原因が解明され、対症療法ではない根本的な治療薬が開発されることを願ってやまない。

文献

Y. Kotake, Y. Tasaki, Y. Makino, S. Ohta, M. Hirobe. 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline as a parkinsonism-inducing agent: a novel endogenous amine in mouse brain and parkinsonian CSF. J. Neurochem. 65, 2633-2638 (1995)

H. Kawai, Y. Makino, M. Hirobe, S. Ohta. Novel endogenous 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives: uptake by dopamine transporter and activity to induce parkinsonism. J. Neurochem. 70, 745-751 (1998)

S. Ohta. Isoquinolines in Parkinson's disease. Neurotoxic factors in Parkinson's disease and related disorders. (M.A. Collins, A. Storch eds.) Kluwer Academic / Plenum Publishers. 91-100 (2000)

古武弥一郎、太田茂 パーキンソン病発症・防御物質に関する最近の動き、老年精神医学雑誌 11, 1289-1297 (2000)