

パーキンソン病誘発神経毒 MPTP/MPP⁺

光本 泰秀

北陸大学薬学部医療薬学講座代替医療薬学分野 教授

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の病因については、遺伝的素因や環境因子が複雑に関与していると考えられており、未だ詳細については分かっていない。しかしこれまで、黒質-線条体ドパミン神経の変性脱落にミトコンドリア機能異常が関与するとの仮説が提唱されてきた。その発端には神経毒、1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) の発見がある。1979 年アメリカの麻薬中毒者において若年性に PD 症状を呈するとの報告がなされ、1983 年に合成麻薬の副産物である、MPTP が原因化合物として特定された。この神経毒をヒト以外のサルなどの霊長類に投与すると、PD 様の病理学的特徴や神経症状を呈することが明らかになった。

MPTP の発見以降、この神経毒が PD モデル動物の作成に応用されるようになり、そのドパミン神経変性機序に関しても盛んに研究されてきた。現在、この神経毒の毒性発現機序については以下のように考えられている。全身投与された MPTP は血液脳関門を通過して脳組織へ移行し、B 型モノアミン酸化酵素により活性代謝物である 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) に酸化される。MPP⁺ はドパミン神経の終末に存在するドパミントランスポーターにより選択的にドパミン神経細胞内に取り込まれ、電位依存的にミトコンドリアへ集積しミトコンドリア電子伝達系複合体 I を阻害する。その結果、ミトコンドリア機能障害が起こり神経細胞死に至ると考えられている。

一方、孤発性 PD 患者は MPTP に曝されているわけではない。しかしながら、PD 患者死後脳の黒質において、ミトコンドリアの電子伝達系複合体 I の活性が選択的に低下していることやミトコンドリア電子伝達系分子の量的な低下が報告され、PD におけるドパミン神経変性においてミトコンドリア機能障害が深く関わっていることが考えられた¹⁾。この仮説に基づくと、ミトコンドリア機能障害を改善、若しくはその機能を保護することでドパミン神経の変性、脱落を抑制し、結果として病勢の進行を遅らせることが可能と考えられる²⁾。以上のような背景から、これまでドパミン神経保護効果を期待して多くの医薬品候補化合物や代替医療素材の探索及び効力評価に MPTP 処置動物モデルが応用されてきた。本講演では、パーキンソン病の病態解明や治療効果の評価に大きく寄与してきたこの神経毒について概説したい。

- 1) Mizuno Y, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998; 44: S99-109. Review.
- 2) Mitsumoto Y, Mitochondrial nutrition as a strategy for neuroprotection in Parkinson's disease. Evid Based Complement Alternat Med. 2007; 4: 263-5.