MPTP 処置マウスにおける L-カルニチンのドパミン神経保護効果

○高多瞭治、永井結奈、神田尚香、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

【目的】

パーキンソン病の発症要因については未だ不明であるが、その病理学的特徴である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や酸化ストレスが関与していると考えられている。L-カルニチン (L-Carnitine, LC) は、長鎖脂肪酸をミトコンドリア・マトリックスに輸送する際に必要であり、長鎖脂肪酸のβ酸化を促進することで、エネルギー産生に関与している。本研究では、LCのミトコンドリア機能保護作用及びMPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 誘発パーキンソン病モデルマウスにおける黒質線条体ドパミン神経変性に対する神経保護効果について検討した。

【方法】

LCは、C57BL/6N雄性マウス (10~14週齢) に 250 mg/kgの用量で1日1回、4日間もしくは5日間腹腔内投与した。ミトコンドリア機能評価は、前脳から調製したシナプトソーム画分を用い、Alamar blue 蛍光を指標にミトコンドリア酸化還元活性の測定により行った。

MPTPは、C57BL/6N雄性マウス (9週齢) に 30 mg/kgの用量でLC投与最終2日間のLC投与30分後に腹腔内投与した。MPTP最終投与72時間後に脳から採取した線条体組織を用いて、Western blot 法によりドパミントランスポーター (DAT)、チロシン水酸化酵素 (TH) 及びグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) の各タンパク質レベルを指標にドパミン神経変性の程度を評価した。

【結果】

LC処置マウス前脳から調製したシナプトソーム画分では、コントロールマウス前脳から調製した同画分と比較して、Alamar blue 蛍光の有意な増加が認められた。さらに、コントロールマウス前脳から調製したシナプトソーム画分では、3 mM MPP⁺ 処置により Alamar blue 蛍光の有意な低下が認められたのに対して、5日間LC処置マウス前脳から調製したシナプトソーム画分ではMPP⁺による有意な活性の低下が認められなかった。この結果から、個体レベルでのLC処置が、*in vitro* 評価においてMPP⁺によるミトコンドリア酸化還元活性の低下を抑制することが示された。

ドパミン神経指標タンパク質レベルにおいて、MPTP投与マウスでは、線条体DAT及びTHタンパク質レベルが各々コントロールマウスの28%及び39%まで有意に低下したが、LC処置によりこれらの低下が部分的に抑制された。さらに、この抑制傾向は4日間LC処置マウスと比較して5日間LC処置マウスでより顕著であった。しかしながら、MPTP処置マウスで増加したGFAPレベルにLCは影響を及ぼさなかった。

【結論】

個体レベルでのLC処置が、ドパミン神経毒であるMPP⁺からミトコンドリア機能を保護することが示され、またMPTPモデルマウスにおいてドパミン神経保護効果を発揮する可能性が示唆された。これらのことから、LCのドパミン神経保護効果の一部にミトコンドリア機能保護作用が関与していると考えられた。