

30Q-am06

中脳培養切片における炎症性ドパミンニューロン変性に対するレチノイドの作用
○栗本 恵実¹, 香月 博志¹, 久米 利明¹, 赤池 昭紀¹ (¹京大院薬)

【目的】近年、ミクログリアの活性化を伴う炎症性応答がパーキンソン病の病理形成において重要な役割を果たす可能性が指摘されている。一方、レチノイド受容体の発現は成体の中枢神経系に広範に認められ、また 9-*cis* retinoic acid は培養ミクログリアの活性化を抑制することが報告されている。そこで本研究では、培養中脳切片を用いてミクログリアの活性化によって生じるドパミンニューロン変性に対するレチノイド関連化合物の作用を検討した。

【方法】生後 2-3 日齢の Wistar 系ラット脳より厚さ 350 μm の中脳冠状切片を作製し、多孔質膜上で 16-18 日間培養したのち、インターフェロン- γ (IFN- γ) を 24 時間、LPS を 72 時間処置した。各種レチノイド関連化合物については LPS との同時処置を行なった。ドパミンニューロンは抗チロシンヒドロキシラーゼ抗体を用いた免疫組織化学法により同定した。

【結果及び考察】切片に IFN- γ (50 ng/ml) を 24 時間処置したのち、LPS (10 $\mu\text{g/ml}$) を 24-72 時間処置したところ、処置時間に依存してドパミンニューロン数の進行性の減少と NO 遊離量の増加が観察された。各種レチノイド受容体アゴニストの IFN- γ /LPS 誘発性神経毒性に対する影響について検討を行なった結果、retinoic acid receptor (RAR) アゴニストである Am80 を LPS と同時処置することにより、IFN- γ /LPS によるドパミンニューロン数の減少は有意に抑制されたが、NO 産生量の増加は有意な影響を受けなかった。Retinoid X receptor アゴニストである HX630 は、ドパミンニューロンに対する保護作用を発現しなかった。以上より、レチノイドによる RAR の刺激が炎症性応答に伴うドパミンニューロン変性を抑制することが示唆された。