

脳内在性アミン 1MeTIQ による神経保護メカニズム
Neuroprotective effects of 1MeTIQ, a brain endogenous amine
古武 弥一郎¹, 太田 茂¹ (¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

我々は、tetrahydroisoquinoline (TIQ) 骨格を有する内在性物質をパーキンソン病 (PD) 発症に関与している可能性のある神経毒として研究を進めている。ところが、1 位にメチル基を有する 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ) のみは、他の TIQ 誘導体と異なり PD 患者死後脳で有意に減少しており、神経保護作用を有することを報告している。そこで、培養神経細胞における 1MeTIQ の保護メカニズムについて検討を行った。カテコールアミン系神経芽細胞腫 SH-SY5Y における MPP⁺、大脳皮質初代培養神経細胞におけるグルタミン酸 500 μ M \cdot 24 時間暴露による慢性毒性やグルタミン酸 1 mM \cdot 10 分間暴露後、24 時間までに起こる遅発性毒性に対して 1MeTIQ は濃度依存的に保護作用を示した。これら保護作用は、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3k) -Akt 経路依存性であった。

また、大脳皮質神経細胞において、1MeTIQ はグルタミン酸刺激による細胞内カルシウム流入を PI3k-Akt 依存的に阻害することも明らかにした。1MeTIQ は NMDA 受容体と親和性が低いことを既に明らかにしているため、1MeTIQ のグルタミン酸神経毒性に対する保護作用の主経路は PI3k-Akt 経路依存的な細胞内カルシウム流入阻害であると考えられる。