

26H-am03

Meloxicam は PI3K/AKT 経路を介して MPP⁺ 誘発ドパミン神経細胞死を抑制する
○田崎 嘉一¹, 野田 敏宏¹, 須野 学¹, 山田 武宏¹, 飯田 慎也¹, 田原 克寿¹,
山本 譲¹, 里見 真知子¹, 坂口 智己¹, 松原 和夫¹ (¹旭川医大病院薬)

【目的】 meloxicam を含むいくつかの COX 阻害剤が、MPTP 誘発マウスパーキンソン病 (PD) モデルで、脳黒質ドパミン神経細胞死を抑制することが報告されている。しかし、神経細胞に直接作用して COX 阻害剤が細胞死を抑制するかについては、十分検討されていない。そこで *in vitro* のドパミン神経細胞死系を用い、代表的な COX 阻害剤の神経細胞死抑制効果とそのメカニズムについて検討を行った。

【方法】 SH-SY5Y 神経線維芽細胞を用い MPTP の毒性代謝物である MPP⁺ を 5mM, 1 日暴露し、細胞死を LDH, WST-8, DNA fragmentation で評価した。評価した COX 阻害剤は、indomethacin, ibuprofen と、COX-2 により選択的な NS-398, meloxicam, CAY-10404 を 30 μM まで評価した。さらに細胞死抑制作用が ERK 経路、PI3K/AKT 経路などの survival signal 経路を介しているかをそれぞれの阻害剤、PD98059, LY294002 を共存させて検討した。AKT 量およびリン酸化 AKT 量の測定には、それぞれの特異的抗体を用い Western blot と BAS2000 により定量解析した。

【結果】 検討した COX 阻害剤のうち、meloxicam だけがほぼ完全に細胞死を抑制した。この meloxicam の細胞死抑制作用に対して、PD98059 は影響をほとんど与えなかったが、LY294002 共存により meloxicam の細胞死保護作用は消失した。MPP⁺ による DNA 断片化も meloxicam は抑制し、LY294002 共存により消失した。さらに、pAKT(473)量は MPP⁺ により減少するが、meloxicam 添加により無処置の細胞レベルに上昇し、さらに LY294002 共存下で meloxicam による上昇は消失した。

【考察】 以上の結果より meloxicam が COX 阻害強度やアイソザイム選択性よりも PI3K/AKT 経路の活性化を介して神経細胞死を抑制すると考えられた。したがって meloxicam は、パーキンソン病進行抑制薬として利用できる可能性が示唆された。