

30L-am06S

パーキンソンモデル動物の運動・認知機能障害に対する nobiletin の改善作用
○矢吹 悌¹, 大泉 康^{2,3}, 福永 浩司¹(¹東北大院薬, ²静岡県大薬, ³東北大院工)

【目的】 Nobiletin は学習・認知障害モデル動物に対し、抗認知作用を有する柑橘系果皮由来の天然物である。私達はこれまでに nobiletin が記憶形成に必須である Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) を活性化すること、パーキンソン病モデルである MPTP 投与マウスの海馬では CaMKII 活性が低下することを明らかにした。本研究では、MPTP 投与マウスを用いて、運動機能及び認知機能障害に対する nobiletin の改善効果のメカニズムを追究した。【方法】 MPTP 最終投与 24 時間後から nobiletin (25 or 50 mg/kg, i.p.) を 2 週間投与した。MPTP 最終投与後 2 週間目と 4 週間目に運動機能を評価し、さらに 4 週間目には認知機能を評価した。細胞内情報伝達機構を免疫ブロット法により解析した。認知機能及び運動機能に関与するドパミン放出はマイクロダイアリシス法を用いて検討した。【結果】 Nobiletin 投与により MPTP 投与マウスにおける運動機能障害及び認知機能障害は改善された。しかしながら、ドパミン神経細胞死に対して nobiletin は保護作用を示さなかった。一方、MPTP 投与マウスの線条体及び海馬 CA1 領域における CaMKII 自己リン酸化反応と cAMP シグナルの下流分子 DARPP-32 のリン酸化反応の低下が nobiletin 投与により改善された。nobiletin は線条体及び海馬 CA1 領域におけるドパミン放出を亢進し、ドパミン放出亢進作用には電位依存性カルシウムチャンネルの活性化が関与することを明らかにした。さらに、nobiletin 投与は MPTP によるドパミン量低下を有意に改善した。【考察】 ドパミンは意欲や情緒安定に寄与することから、本研究で発見したドパミン放出促進作用は nobiletin の認知機能障害に対する有効性のみならず衝動性やうつ症状などの認知症の周辺症状の改善にも有効である可能性がある