

28U-pm03S

パラコート誘発性のドパミン作動性ニューロンへの細胞外 Zn^{2+} 流入はパーキンソン病様運動障害の一因である

○森岡 洋貴¹, 西尾 隆佑¹, 竹内 梓紗¹, 玉野 春南¹, 武田 厚司¹ (静岡県大院薬)

【目的】農薬暴露はパーキンソン病の環境要因の一つと考えられているが、発症メカニズムは明らかではない。除草剤のパラコートは、細胞内外で NADPH 酸化還元酵素などを介した酸化還元サイクルにより、活性酸素種 (ROS) を持続的に產生する。本研究では、パラコートによる運動障害の一因として、黒質ドパミン作動性神経への細胞外 Zn^{2+} の過剰流入が関与すると仮定し、その検証を行った。

【方法】透析膜 (1 mm) 付きプローブを黒質に挿入し、パラコート (12 mM, 1 μ l) 灌流下、灌流液中のグルタミン酸と Zn^{2+} レベルを測定した。パラコートをラット片側黒質に投与し 1-2 週間後にドパミン受容体作動薬であるアポモルフィンを皮下投与し、運動障害の指標として回転運動回数を測定した。測定後、ドパミン作動性神経細胞のマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の免疫染色により黒質—線条体ドパミン作動性神経変性を評価した。

【結果および考察】パラコート灌流下、黒質細胞外グルタミン酸レベルが増加し、 Zn^{2+} レベルが減少した。また、脳スライスにパラコートを添加したところ細胞内 Zn^{2+} レベルが増加したが、グルタミン酸受容体である AMPA 受容体阻害剤の CNQX の存在下で抑制された。パラコート投与後、ラットの回転運動は増加し、運動障害が認められた。投与側黒質では組織の脱落が観察され、投与側線条体では TH 陽性細胞は顕著に減弱し、パラコートによる黒質—線条体ドパミン作動性神経の顕著な変性が認められた。しかし、運動障害と神経変性は細胞内 Zn^{2+} キレータである ZnAF-2DA の同時投与により改善された。以上、黒質ドパミン作動性神経細胞内 Zn^{2+} レベルの増加はパラコートによる黒質ドパミン作動性神経変性を介した運動障害の一因である事が示唆された。