

中枢神経系のグルタチオン生合成を介する ドパミンニューロン保護機構の解析

創薬・生命薬科学専攻 薬物活性学分野 高橋 周平

パーキンソン病は中脳黒質から線条体に投射するドパミンニューロンの脱落を特徴とする進行性の神経変性疾患であり、加齢が重要なリスクファクターであることから、今後さらに患者数が増加すると見込まれる疾患の一つである。現行の治療では病状の進行を根本的に抑制することができない為、ドパミンニューロン脱落を抑制する新規治療戦略の開発が望まれる。ドパミンニューロン脱落の根本的な原因は未だ明らかでないが、環境要因や遺伝的要因、または神経炎症など種々の要因が絡みあうとされる。これらの要因に共通してドパミンニューロンの脱落を促進するのが活性酸素種 (ROS) の産生である。中枢神経系において、グルタチオンは ROS による組織障害を軽減する寄与度が高いと考えられているが、パーキンソン病患者の死後脳において中脳黒質領域でのグルタチオンレベルが有意に低下していることから、グルタチオン産生の調節メカニズムの理解がパーキンソン病における病態の進行を抑制する新規治療法の確立に寄与できると考えられる。そこで脳内グルタチオンの制御機構の解明とドパミンニューロン脱落を抑制する新規治療標的の探索を目的として以下の 2 点について検討を行った。

1. 中枢神経系におけるインスリン及び IGF-I のグルタチオン産生系に対する効果の解明

脳内において、神経保護や神経栄養因子として知られるインスリン及び insulin like growth factor-I (IGF-I) の酸化ストレス調節因子としての役割は明らかとされていない。そこで、中枢神経系の細胞種である神経様細胞やグリア様細胞におけるインスリン及び IGF-I のグルタチオン生合成に対する効果を検討したところ、神経系の細胞においてのみインスリン及び IGF-I はグルタチオン合成の律速酵素である glutamate cysteine ligase (GCL) サブユニットのうち GCL modifier subunits (GCLM) mRNA の産生増大を行うことが明らかとなった。GCLM mRNA の産生増大についてより顕著な作用が見られた IGF-I に注目した検討を進めた結果、神経系の細胞において IGF-I は GCLM のタンパク質レベル及び細胞内総グルタチオンレベルの増大を行うことが明らかとなった。その機序として、IGF-I は PI3K/Akt 経路の活性化を介した Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 の核内

移行を誘導することで GCLM の産生増大を行っていることを明らかとした。さらに、新生仔ラットから作成した中脳組織培養切片を用いた MPP⁺誘導性ドパミンニューロン変性モデルに対して IGF-I は神経保護的な効果を示すが、その効果にはグルタチオン生合成が寄与していることが明らかとなった。これらの結果から、インスリン及び IGF-I は神経系細胞においてグルタチオン生合成を促進すること及び中脳でグルタチオン生合成を介したドパミンニューロンの保護効果を示すことが明らかとなった。

2. 中脳領域でのグルタチオン生合成を介したポリスルフィドの作用解析

内因的に存在する硫黄含有分子のポリスルフィド類 (RSS_nH, RSS_nSR) は、様々な細胞機能を調節し得る分子として近年注目されている。そこで、ポリスルフィドが中脳組織において神経保護効果を発揮するか検討を行った。中脳組織培養切片を用いた MPP⁺誘発性ドパミンニューロン変性モデルにおいて、3つ以上連なった硫黄分子を持つポリスルフィド (Na₂S₃, Na₂S₄) が硫化水素より優れた神経保護作用を示すことを見出した。また、ポリスルフィドは中脳組織において MPP⁺による酸化ストレスレベルを減弱し、グルタチオンの生合成を介してドパミンニューロンを保護していることが明らかとなった。さらにポリスルフィドはグリア細胞よりも神経系細胞において顕著にグルタチオン生合成を促進することを見出した。中脳組織でグルタチオン生合成を中心として神経保護効果を示したポリスルフィドは、ドパミンニューロン保護の新規治療標的創出に寄与することが考えられる。

上述の様に、本研究ではまず、インスリン及び IGF-I がグルタチオン生合成を促進するといった、従来注目されてこなかった酸化ストレス制御因子としての役割を担うことを見出した。脳内でインスリン及び IGF-I は産生され得るが、パーキンソン病患者の脳内ではインスリン及び IGF-I シグナルの抵抗性が生じていることが示唆されている。今後この抵抗性を改善すること、及びシグナルの増強を行うことが、パーキンソン病の新規治療戦略創出の手がかりとなる可能性が考えられる。また、中脳組織においてグルタチオン生合成を中心とした神経保護作用をポリスルフィドが持つことを見出した。さらに、インスリン、IGF-I 及びポリスルフィドは特に神経様細胞でグルタチオン依存的な抗酸化能を増強できる効率的な神経保護因子であることも示唆された。本研究で得られた知見は脳内グルタチオン制御機構の解明及びドパミンニューロンの脱落を抑制する新規治療戦略の創出に寄与し得る重要な基礎的知見であると考えられる。