

ドーパミンニューロン細胞におけるアスタキサンチンのアポトーシス抑制機構

池田泰隆^{1,2}、辻 晋司³、佐藤 朗³、石倉正治³、白澤卓二^{2,4}、清水孝彦^{1,2,5}

¹ 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

² (株) アンチエイジングサイエンス

³ ヤマハ発動機株式会社

⁴ 順天堂大学大学院医学研究科 加齢制御医学講座

⁵ 東京農工大学大学院連合農学研究科 環境老年学

カテゴリー：神経

【目的】

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、ミトコンドリアの機能不全に伴う酸化ストレスの亢進や慢性炎症により、中脳黒質や青斑核のドーパミン系ニューロンが変性・消失し発症する神経変性疾患である。現在、PD は対処療法しか対応手段が無く、予防薬や治療薬、進行遅延薬の開発が強く望まれている。自然界に分布するカロテノイドの一種であるアスタキサンチン (Asx) は炎症性刺激を与えた細胞や動物モデルにおいて、抗酸化および抗炎症作用を示すことが知られている。そこで本研究では、ドーパミンニューロン細胞を用いて、Asx のアポトーシス抑制効果を検討するとともに、その分子機構を解析することを目的とした。さらに、*in vivo* での効果についても検討した。

【方法】

ドーパミンニューロン細胞 SH-SY5Y を 6-hydroxydopamine (6-OHDA) で刺激し、ヒストン/DNA 断片化複合体を測定することで Asx のアポトーシス抑制効果を検討した。また、caspase-3 や MAPKs (ERK1/2、p38、JNK1/2) の活性化、poly (ADP) polymerase (PARP) の分解については Western blot 法で解析し、cytochrome *c* の局在は蛍光免疫染色法で測定した。さらに、Cre-loxp 発現制御システムを用いて、ドーパミン産生細胞特異的 Mn-SOD 欠損マウスを作製し、10% Asx 含有オイル (PURESTA) の効果を検討した。

【結果・考察】

6-OHDA (100 μ M) で誘導したアポトーシスに対して、Asx (0-20 μ M) は濃度依存的な抑制効果を示した。そこで、Asx によるアポトーシス抑制機構を検討したところ、p38 MAPK の活性化を抑制し、ミトコンドリアからの cytochrome *c* の放出、さらに caspase-3 や PARP の活性化を抑制していることが分かった。また、PD の典型的な症状を発症させるドーパミン産生細胞特異的 Mn-SOD 欠損マウスに PURESTA を混餌投与したところ、尾の筋硬直や後肢の振戦が軽減し、運動機能も回復した。現在、本マウスのドーパミン産生細胞や自発運動量に対する PURESTA の効果を検討中である。以上の結果から、Asx の積極的な摂取により PD を予防できる可能性が示唆された。(848 words)