

# ホモシステイン毒性に対するドーパミン細胞の脆弱性 ドーパミンはホモシステイン毒性を増強する

鳥取大学医学部脳神経内科

今村恵子，竹島多賀夫，中曾一裕，安井建一，中島健二

近年，含硫アミノ酸のひとつであるホモシステインの細胞毒性が注目され，高ホモシステイン血症が虚血性心疾患や脳血管障害，アルツハイマー病などの痴呆性疾患の発症リスクを上昇させることが報告されている．我々は，パーキンソン病患者に高ホモシステイン血症を有する症例が存在しL-DOPA治療とMTHFR遺伝子多型が関与していることを報告し，高ホモシステイン血症がパーキンソン病の発症や進行に関与している可能性を検討している．今回，ドーパミン系培養細胞におけるホモシステイン毒性についての検討を報告する．

胎性14日ラットを用いたマイクロアイランド法による初代中脳ドーパミン神経培養では，ホモシステイン濃度2.5 mM未満では毒性は認めなかったが，2.5～5.0mMの濃度ではドーパミン神経が選択的に神経細胞死をきたし，5mM以上では全ての培養細胞に毒性を示した．ホモシステイン毒性に対するドーパミン細胞選択性について検討するため，ドーパミン系細胞株であるPC12細胞及びSH-SY5Y細胞を用いて実験を行なった．PC12細胞はNGFにより，SH-SY5Y細胞ではレチノイン酸にて分化誘導した．分化PC12細胞では，ホモシステイン2.5mM以上で有意な毒性を認めた．PC12細胞において，チロシン水酸化酵素阻害薬であるメチルチロシンによりホモシステイン毒性は著明に抑制された．一方，VMAT阻害薬であるレセルピンはホモシステイン毒性を増強した．これらから内因性ドーパミンはホモシステイン毒性を増強させることが示唆された．また，メチルチロシン存在下でドーパミン投与によりホモシステイン毒性は増強され，外因性ドーパミンによってもその毒性が増強されることを確認した．同様に分化SH-SY5Y細胞においてもホモシステイン2.5mM以上で優意な毒性を認め，ドーパミンによる毒性増強を認めた．

さらにパーキンソン病実験モデルとして使用されるミトコンドリア阻害薬であるロテノンの存在下でのホモシステイン毒性を検討した．PC12細胞，SH-SY5Y細胞両方においてロテノンは濃度依存性に毒性を示し，ホモシステインはその毒性を増強した．ホモシステインがミトコンドリア機能障害下での細胞毒性を強める可能性が示唆された．

ホモシステイン毒性は，酸化ストレスの増強，NMDA受容体を介した興奮毒性の他，アポトーシス誘導作用などが推定されている．細胞内にドーパミンを有するドーパミン系細胞は元来ホモシステイン毒性に対する脆弱性を有し，さらにホモシステインはミトコンドリア機能障害を有する状況においてその毒性を増強させる可能性もあることから，高ホモシステイン血症がパーキンソン病進行に関与する可能性が考えられた．