

4562961

---

# パーキンソン病における発症要因と その防御機構の解明

---

(研究課題番号 12672205)

平成12年度～平成14年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)(2))

## 研究成果報告書

平成15年3月

研究代表者 松原和夫

旭川医科大学医学部教授

パーキンソン病における発症要因と  
その防御機構の解明

(課題番号 12672205)

平成 12-14 年度科学研究費補助金  
基盤研究 (C) (2)  
研究成果報告書

平成 15 年 3 月

研究代表者 松 原 和 夫  
(旭川医科大学医学部教授)

## 目 次

- (1) はしがき
- (2) 研究組織  
研究経費
- (3) 研究発表リスト
- (4) 研究成果

## (1) はしがき

MPTP の発見によって、パーキンソン病発症機構は遺伝的にある種の素因をもつ個体において、MPTP 様の内在性の神経毒がその病態の原因あるいは引き金的な役割を果たすと考えられるようになってきている。我々は、MPTP と構造的に極めて類似するインドールアミン由来の内在性  $\beta$ -カルボリン化合物をパーキンソン病の発症原因物質の一つであると提唱し、その活性化・毒性機構・マウスにおけるモデルの作成・パーキンソン病患者脳脊髄液中濃度などについて研究を行ってきた。

パーキンソン病発症原因の解明における今後の期待される研究は、どのような素因を持つ個体がパーキンソン病を発症するのかに集約される。しかし、パーキンソン病は単一遺伝子疾患ではないので、遺伝子異常の検索は困難が伴う。むしろ、素因のは蛋白の活性として検索するほうが容易である。本研究課題においては、内在性の神経毒活性化及びその解毒化に關与する代謝酵素活性・外因性の神経毒としての農薬の關与等について研究を行った。

## (2) 研究組織

### 平成12年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

研究分担者：清水恵子（旭川医科大学・医学部・助手）

上園 崇（旭川医科大学・医学部・助手）

### 平成13年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

研究分担者：清水恵子（旭川医科大学・医学部・講師）

上園 崇（旭川医科大学・医学部・助手）

### 平成14年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

研究分担者：清水恵子（旭川医科大学・医学部・助教授）

## (3) 研究経費

平成12年度 1,600 千円

平成13年度 800 千円

平成14年度 800 千円

合計 3,200 千円

### (3) 研究発表リスト

1. N-Methylation ability for azaheterocyclic amines is higher in Parkinson's disease: nicotinamide loading test.  
K. Aoyama, K. Matsubara, K. Okada, S. Fukushima, K. Shimizu, S. Yamaguchi, T. Uezono, M. Satomi, N. Hayase, S. Ohta, H. Shiono and S. Kobayashi  
*Journal of Neural Transmission*, 107: 985-995, 2000.
2. Nitration of manganese superoxide dismutase in cerebrospinal fluids is a marker for peroxynitrite mediated oxidative stress in neurodegenerative diseases.  
K. Aoyama, K. Matsubara, Y. Hujikawa, Y. Nagahiro, K. Shimizu, N. Umegae, N. Hayase, H. Shiono, and S. Kobayashi  
*Annals of Neurology*, 47: 524-527, 2000.
3. Enantio-selective occurrence of (S)-tetrahydropapaveroline in human brain.  
K. Sango, W. Maruyama, K. Matsubara, P. Dostert, C. Minami, M. Kawai and M. Naoi  
*Neuroscience Letters*, 283: 224-226, 2000.
4. L-Deprenyl prevents the cell hypoxia induced by dopaminergic neurotoxins, MPP<sup>+</sup> and  $\beta$ -carbolinium: A microdialysis study in rats.  
K. Matsubara, T. Senda, T. Uezono, T. Awaya, S. Ogawa, K. Chiba, K. Shimizu, N. Hayase and Kojiro Kimura  
*Neuroscience Letter*, 302: 65-68, 2001.
5. Norharman, indoleamine-derived  $\beta$ -carboline, but not Trp-P-2,  $\gamma$ -carboline, induces apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells.  
T. Uezono, W. Maruyama, K. Matsubara, M. Naoi, K. Shimizu, O. Saito, K. Ogawa, H. Mizukami, N. Hayase, and H. Shiono, .  
*Journal of Neural Transmission* 108: 943-953, 2001.
6. Nicotinamide-N-methyltransferase is higher in the lumbar cerebrospinal fluids of patients with Parkinson's disease.  
K. Aoyama, K. Matsubara, M. Kondo, Y. Murakawa, M. Suno, K. Yamashita, S. Yamaguchi and S. Kobayashi  
*Neuroscience Letters* 298(1):78-80, 2001.
7. Carrier mediated processes in blood-brain barrier penetration and neural uptake of paraquat: a microdialysis study  
K. Shimizu, K. Ohtaki, K. Matsubara, K. Aoyama, T. Uezono, O. Saito, M. Suno, N. Hayase, K. Kimura and H. Shiono  
*Brain Research* 906: 135-142, 2001.

8. Glutamate is not involved in the MPP<sup>+</sup> -induced dopamine overflow in the striatum of freely moving C57BL/6 mice.  
T. Uezono, K. Matsubara, K. Shimizu, H. Mizukami, K. Ogawa, O. Saito, N. Hayase, H. Eto, K. Kimura and H. Shiono  
Journal of Neural Transmission 108: 899-908, 2001.
9. Selective dopaminergic neurotoxicity of isoquinoline derivatives related to Parkinson's disease: Studies using heterologous expression systems of the dopamine transporter?  
A. Storcha, S. Otta, Y-I. Hwanga, R. Ortmanb, A. Heinb, S. Frenzelb, K. Matsubara, M. A. Collins, S. Ohta, H-U. Wolff, J. Schwarzg  
Biochemical Pharmacology 163: 909-920, 2002
10. N-Methylation underlying Parkinson's disease.  
K. Matsubara, K. Aoyama, M. Suno and T. Awaya  
Neurotoxicology and Teratology 24: 593-598, 2002.
11. Paraquat induces long-lasting toxicity to striatal dopaminergic terminals through the excitotoxic pathway  
K. Shimizu, K. Matsubara, K. Ohtaki, S. Fujimaru, O. Saito and H. Shiono  
Brain Research (submitted)
12. Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture  
Keiko Shimizu, Kazuo Matsubara, Ko-ichi Ohtaki, Hiroshi Shiono  
Neuroscience Research (submitted)