

ビオプテリン欠損 *Spr*-K0 マウスにおけるパーキンソニズムと電気生理学的解析について

東京工業大学生命理工学院

一瀬 宏・久保田 光・本間 大悟

テトラヒドロビオプテリン (BH4) は、ドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニンなどの神経伝達物質の生合成に必須な化合物である。BH4 のマイルドな欠乏(部分欠乏)から、遺伝性ジストニアの一つである DYT5 が引き起こされる。DYT5 におけるジストニアの症状は、ドーパミンの前駆体である L-DOPA の投与によりほぼ消失するので、線条体ドーパミンの欠乏によりジストニアが生じると考えられている。しかし、黒質線条体系ドーパミンニューロンの変性を伴うパーキンソン病の主徴はパーキンソニズムである。BH4 欠乏により引き起こされるドーパミン欠乏ではジストニアが発症し、パーキンソン病におけるドーパミン欠乏ではパーキンソニズムが発症するメカニズムの違いは明らかとなっていない。

セピアプテリン還元酵素 (SPR) は、BH4 生合成の第3段階に働く酵素である。*Spr* を欠損するマウス (*Spr*-K0 マウス) は、脳内 BH4 量が野生型の約 4 分の 1 に低下しており部分的 BH4 欠乏状態にある。このマウスの脳内ドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニンは野生型の 10% 以下に低下しており、運動量が少なく加齢とともに前肢の震えが現れる。このマウスにおける運動障害の発症機構や、ジストニア・パーキンソニズムとの相違を明らかにする目的で、前腕二頭筋と三頭筋での筋電図、および、脳内淡蒼球内節および外節での細胞外記録を実施して、測定結果の解析を行った。

大脳皮質運動野の電気刺激により淡蒼球内節で現れる三相性の電位変化 (興奮→抑制→遅い興奮) のうち、抑制が野生型に比べて *Spr*-K0 マウスで弱くなっていることを見出した。また、淡蒼球内節や外節におけるニューロンの自発発火のパターンについても検討し、野生型と比べて異常な神経活動が *Spr*-K0 マウスで増加していることを見出した。

(電気生理学的解析は、生理学研究所南部篤教授・知見聡美先生、旭川医科大学高草木薫教授との共同研究として行った。)