

～ 新 見 賞 ～



宮崎 育子

略 歴

昭和49年5月30日生
平成9年3月 岡山大学薬学部製薬化学科卒業
平成9年4月 岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設神経情報学部門 技術補佐員
平成12年11月 岡山大学医学部 助手
(分子細胞医学研究施設神経情報学部門)
平成13年4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科 助手
(生体制御学専攻脳神経制御学講座神経情報学部門)
平成17年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助手
(生体制御学専攻脳神経制御学講座神経情報学分野)
現在に至る
平成18年3月 博士(医学)学位取得 岡山大学
平成19年4月 助手は「助教」となる。

研究論文内容要旨

メタンフェタミン (METH) のドパミン (DA) 神経終末に対する急性毒性には、DA の自動酸化に伴う活性酸素・窒素種の生成が関与していると考えられてきた。しかし、活性酸素・窒素種の生成みでは、DA 神経終末に比較的特異的な神経障害を十分に説明できない。これに対して、細胞質内で過剰となった遊離 DA の自動酸化により生成される DA キノンなどのキノン体生成が、DA 神経特異的酸化ストレスとして注目されている。DA キノンは様々な機能蛋白と結合しその機能を障害する。本研究では、METH による DA 神経細胞死におけるキノン体生成の関与について、METH 添加培養 DA 系神経細胞 CATH.a ならびに METH 投与マウスを用いて検討した。CATH.a 細胞では、METH (1 - 4mM) 添加により細胞毒性発現と平行して濃度依存的なキノプロテイン (キノン-蛋白結合体) の増加が認められた。METH (4mg/kg × 4, i.p., 2 時間毎) 投与 3、14 日後のマウス線条体では、ドパミントランスポーターの脱落と一致してキノプロテインの有意な増加がみられた。また、キノン還元酵素の誘導薬 BHA (25 - 100 μ M) 前処置により、CATH.a 細胞での METH 添加によるキノプロテイン増加および細胞毒性が濃度依存的に抑制された。さらに、DA あるいは DA キノンを速やかにメラニンに変換する酵素チロシナーゼの阻害剤を添加した細胞およびチロシナーゼ欠損マウスを用いた検討では、チロシナーゼが METH の DA 神経毒性に対して保護的に働くことを明らかにすることができた。これらの結果より、METH による急性 DA 神経毒性において、DA キノン生成が DA 神経特異的酸化ストレスとして神経障害性に働いていること、さらに METH 毒性はキノン体生成関連分子により調節されていることを明らかにした。