スペシャル・レクチャー 14.3　パーキンソン病とドーパミン

震戦麻痺の正式名称で知られているパーキンソン病は，大脳基底核および黒質と呼ばれる脳の組織の傷害によって引き起こされる行動障害である．パーキンソン病の症状は多くの場合，40 歳以上で観察され，震え，骨格筋の硬直，および始動の困難を伴う．黒質内のあるニューロンが神経伝達物質であるドーパミンを産生できなくなることが本質的な原因であると信じられている（ドーパミンは黒質内で産生され，正常時では大脳基底核内で神経活動を阻害する）．上述のように，ドーパミンは脳血液関門を通過できないので，前駆体である L-DOPA（レボ DOPA ともいう）がパーキンソン病患者の治療に用いられている．

1970 年代の終わりに，パーキンソン病における神経細胞の破壊の原因に関する本質的な糸口が，合成ヘロインの代替物である MPPP（1-メチル-4-フェニル-4-プロプリオンオキシピペリジン）（図 14B）を使用している若い麻薬患者によってもたらされた．後になって MPPP を常用していたことがわかるのであるが，不幸なことに，数人の者が，その若さにもかかわらず，しかも家族にはパーキンソン病の病歴もないのに，パーキンソン病と診断された．この重要な研究により，MPPP 合成のある反応条件下では，MPTP（1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン）という毒性をもつ副生成物が産生されていることが明らかにされた．MPTP を摂取すると，脳内のモノアミンオキシダーゼにより MPTP が MPP^+（1-メチル-4-フェニルピリジニウム）に変換される．MPP^+ が合成されると，MPP^+ は，ドーパミン専用輸送機構を用いてある種のニューロンに転送される．神経細胞が MPP^+ によってどのようにして破壊されるかは完全に解明されていないが，ミトコンドリアの電子伝達系複合体の構成成分である NADH デヒドロゲナーゼを阻害することによるものと考えられている．

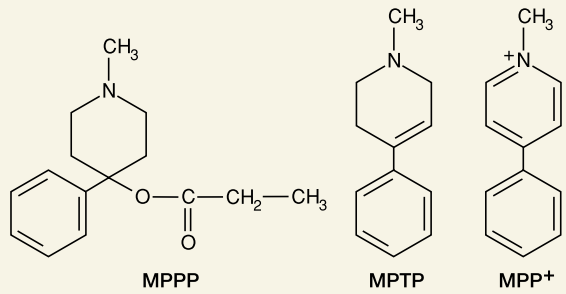
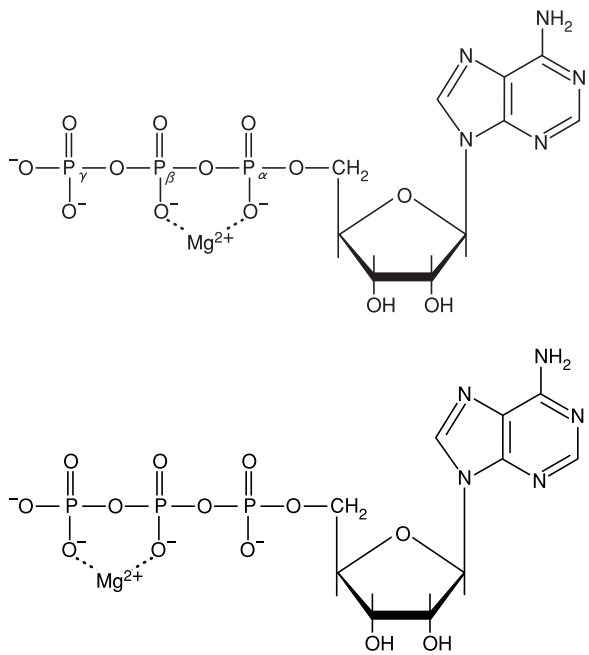


図 14B　神経毒 MPP^+ の生成
メペリジンとも呼ばれる MPPP は，モルヒネ様の性質をもつ合成鎮痛薬である．MPPP を合成するとき，反応が慎重に調節されていないと，毒性をもつ副生成物が産生される．この毒物は MPTP であるが，不注意にこの物質を服用すると，脳内で MPP^+ に転換される．この MPP^+ は神経毒で，モノアミンオキシダーゼによって触媒される酸化反応によって生成する（p. 473 参照）．

と呼ばれる．ヌクレオシド二リン酸は二つのリン酸基をもち，ヌクレオシド三リン酸は三つのリン酸基をもつ．リン酸基はヌクレオチドを強酸性にする（生理学的 pH でリン酸基からプロトンが放出される）．酸性の性質を示すために，ヌクレオチドは酸としての名称ももっている．たとえば，AMP はしばしばアデニル酸とも呼ばれる．ヌクレオシド二リン酸およびヌクレオシド三リン酸は Mg^{2+} と複合体を形成する．ATP のようなヌクレオシド三リン酸においては，Mg^{2+} は α,β 複合体や β,γ 複合体を形成することができる．