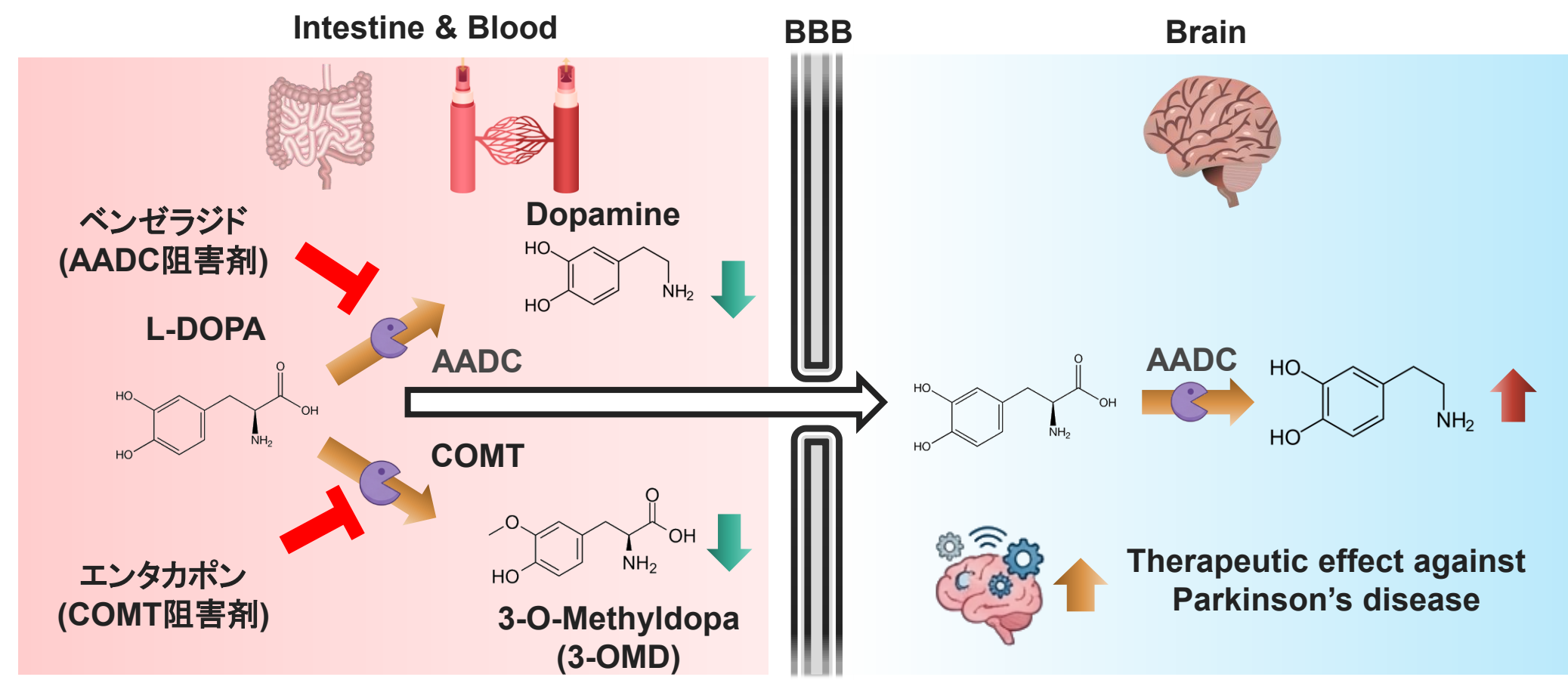


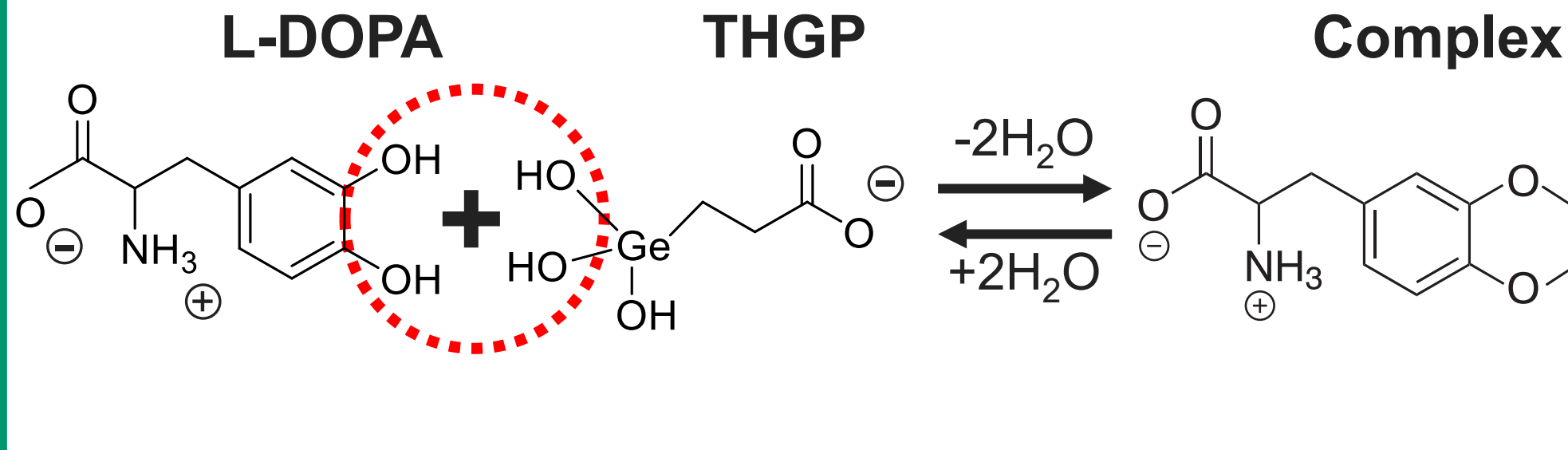
○ 安積 遵哉¹、柴田 峻也¹、武田 知也¹、島田 康弘¹、麻生 久^{1,2}、中村 宜司¹ (1.(株)浅井ゲルマニウム研究所, 2. 東北大学大学院・農)

パーキンソン病治療における課題



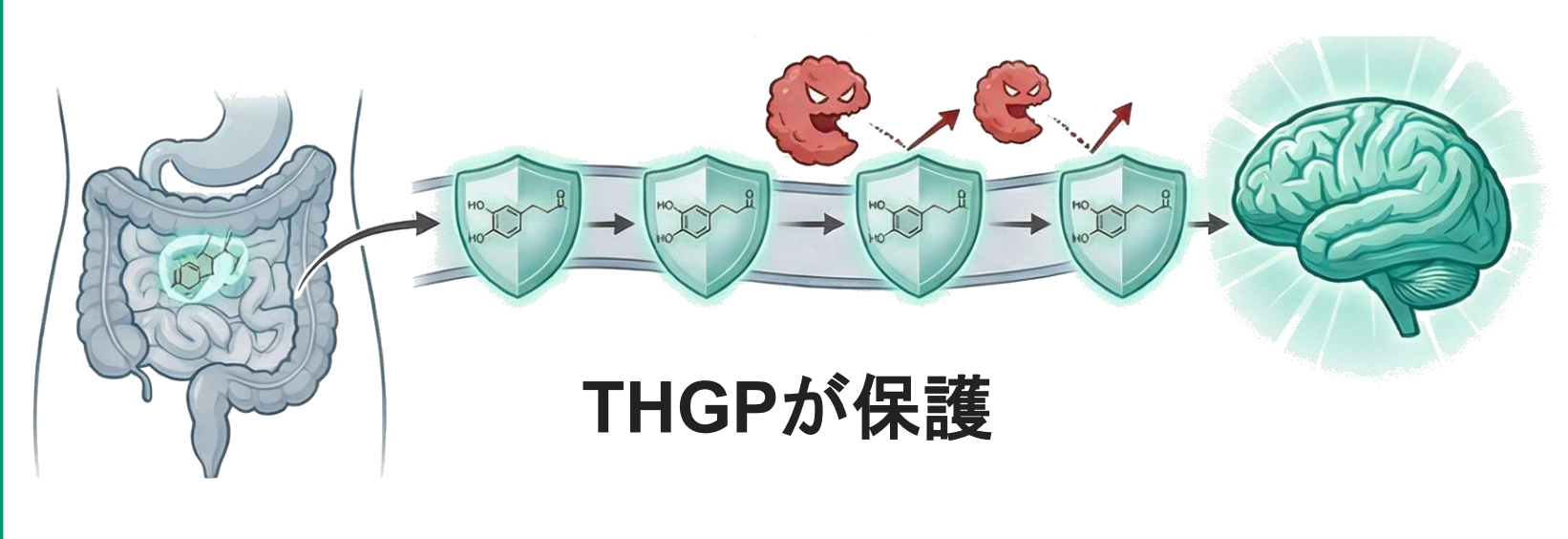
パーキンソン病治療において、レボドパ (L-DOPA)はよく用いられるが、血中で aromatic L-amino acid decarboxylase(AADC)と catechol-O-methyltransferase (COMT)により代謝され、十分量のL-DOPAが脳に到達できないことが問題となっている。そのため、L-DOPAの使用にはAADCやCOMTの阻害薬との併用が推奨されている。

THGPの特徴



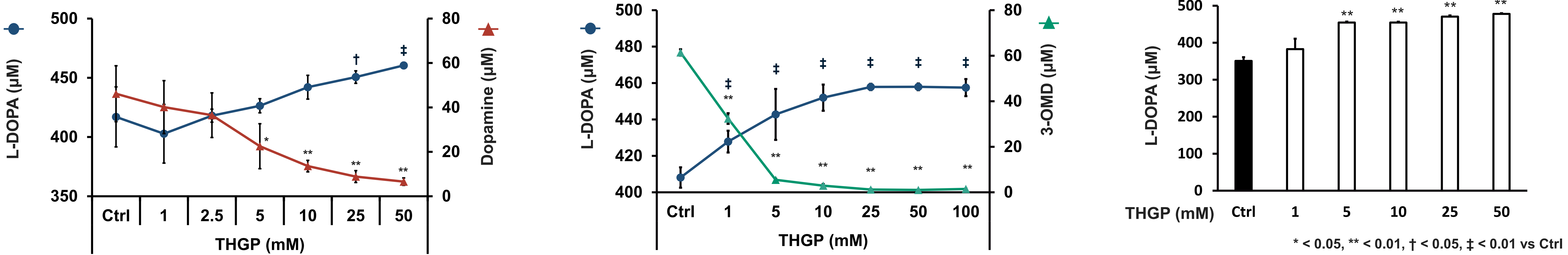
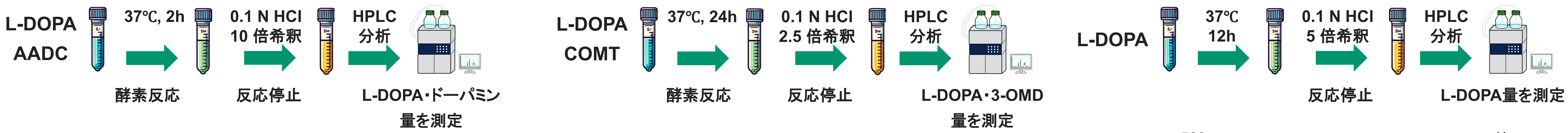
3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP)はvicinal/cis-diolを有する物質と錯体を形成する。そして、錯体形成することによって、その物質の分解抑制や生理活性を阻害する。そのため、L-DOPAはvicinal-diol構造を有する物質の一種であるため、THGPはL-DOPAの分解も抑制することが期待される。

本研究の目的



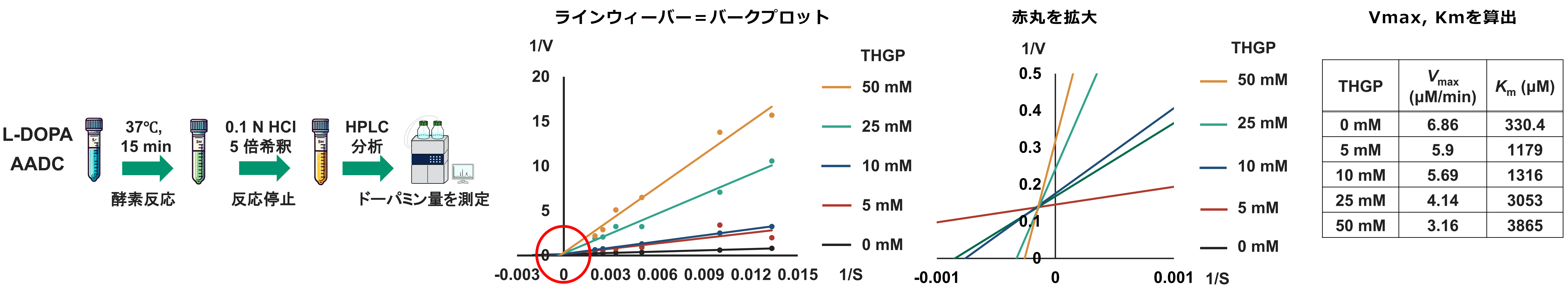
THGPはVicinal-diol構造を持つL-DOPAと錯体形成することで、AADCやCOMTによる代謝からL-DOPAを保護することが期待される。本研究では、酵素試験、細胞試験、*in vitro* 血液脳関門モデルによって、THGPのL-DOPAに対する作用について検討した。

実験 ① THGPのAADC・COMTによるL-DOPA代謝および自然分解に対する抑制効果



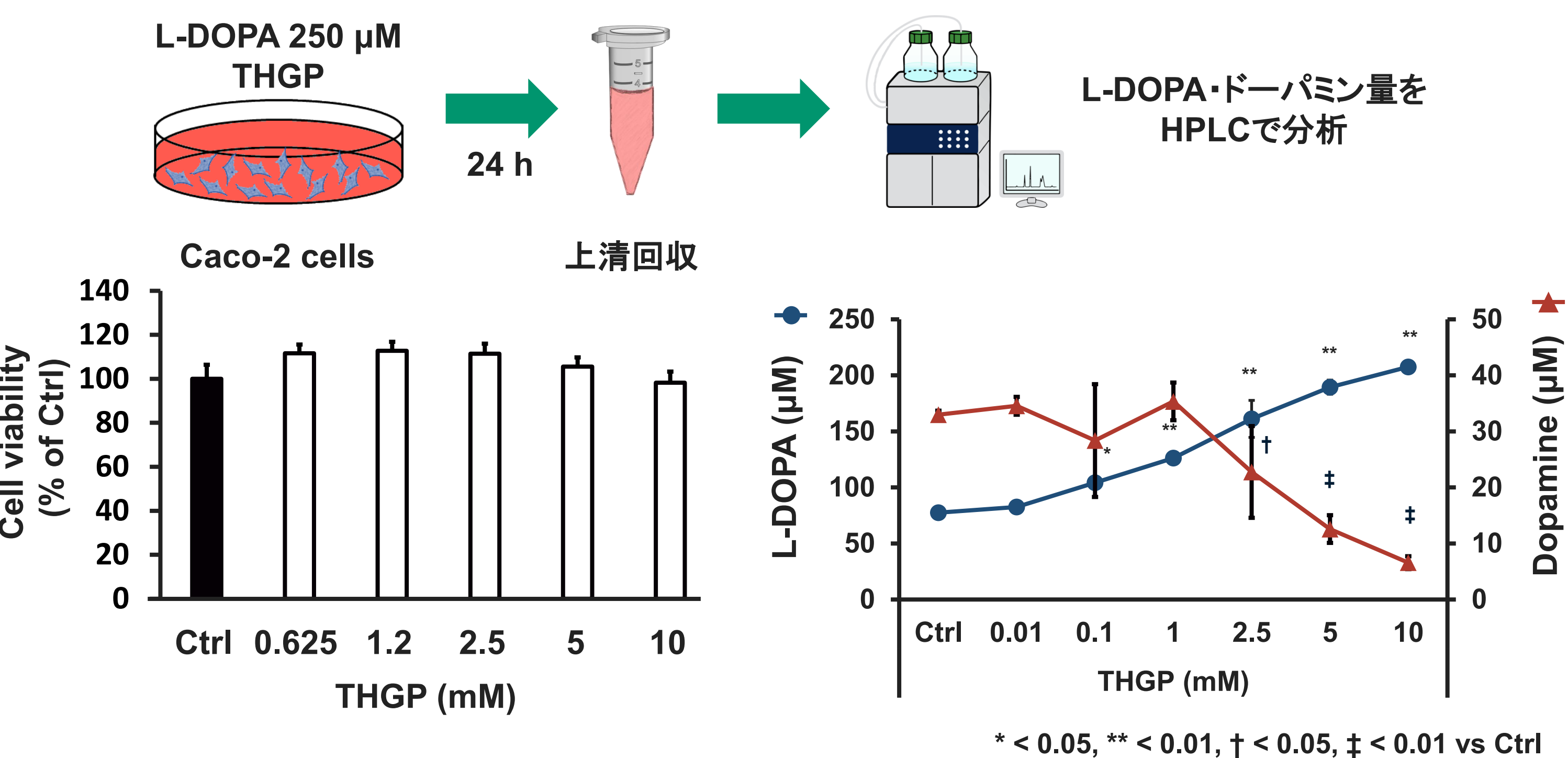
THGPは、L-DOPAのAADC・COMTによる分解反応を濃度依存的に阻害した。加えて、L-DOPAの自然分解も阻害した。

実験 ② AADCにおけるTHGPの酵素阻害メカニズム



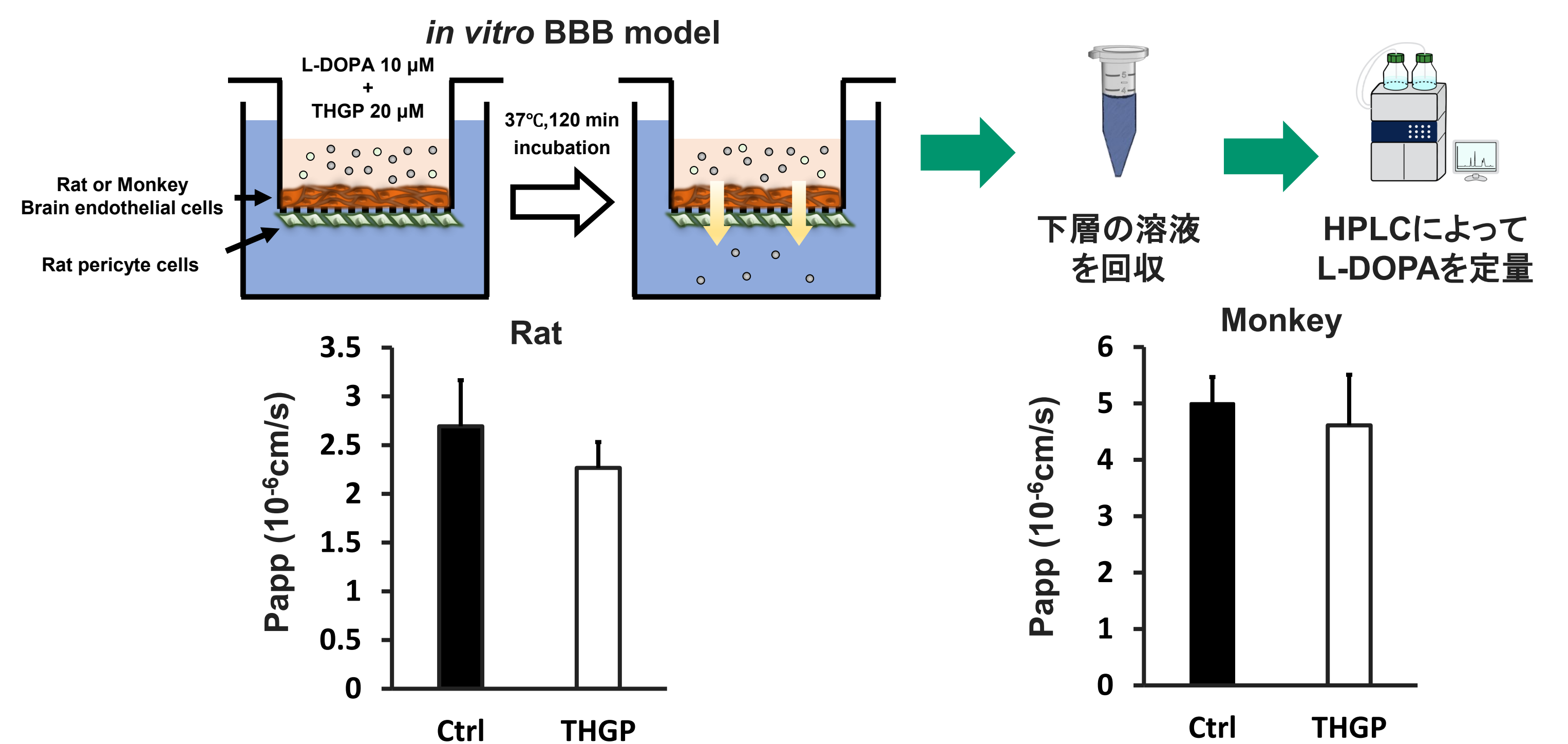
THGPによるAADC酵素反応阻害は、V_{max}が減少してK_mが増加した。その変動率はK_mのほうがV_{max}より5倍高かったため、競合阻害有意な混合阻害と似た様式をとっていると考えられる。

実験 ③ 大腸がん細胞株 Caco-2 cells におけるL-DOPA代謝阻害効果



Caco-2 cellsに対してTHGPは、細胞毒性を示さず、濃度依存的にCaco-2 cellsによるL-DOPA代謝を阻害した。

実験 ④ *in vitro* BBB modelにおけるL-DOPAのBBB透過率への影響



Rat及びMonkeyのBBB modelにおいて、THGPは、L-DOPAの血液脳関門の通過を阻害しなかった。

まとめ
THGPは、① 酵素阻害、② 自然分解抑制、③ 腸管環境下での保護という多面的な作用でL-DOPAを守りながら、④ 脳への移行は防がないことが示された。
THGPは、パーキンソン病治療におけるL-DOPA治療の補助剤として有用である可能性が示唆された。

利益相反の開示
安積 遵哉 (発表者)、柴田 峻也、武田 知也、島田 康弘: 株式会社浅井ゲルマニウム研究所に社員として雇用されている。
麻生 久: 株式会社浅井ゲルマニウム研究所の顧問に就いている。
中村 宜司 (研究責任者): 株式会社浅井ゲルマニウム研究所の役員に就いている。