รหัสโครงการ : MRG 4880090

ชื่อโครงการ ศึกษาผลของสารแอมเฟตามีนต่อเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase ของเซลล์เพาะเลี้ยง microglia

ชื่อนักวิจัย ดร.จิราภรณ์ โตจรัส

มหาวิทยาลัยนเรศวร

E-mail Address : jirapornt@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี

แอมเฟตามีนเป็นสารเสพติดที่มีฤทธิ์ทำลายระบบประสาท เมื่อเสพยาในปริมาณมากจะพบว่ามีการทำลายระบบประสาทโดปามีน และซีโรโทนิน ในขณะที่สารแอมเฟตามีนในปริมาณต่ำจะมีผลทำให้เกิดโรคทางระบบประสาท Parkinson ได้ ทั้งนี้สารแอมเฟตามีนไปมีผลให้มีการหลั่งสารโดปามีนที่เก็บไว้ใน synaptic vesicles ออกมาในปริมาณมาก ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระ โดยเฉพาะอนุมูลอิสระกลุ่มไนโตรเจน ที่สำคัญคือ ไนตริกออกไซด์ เป็นอนุมูลอิสระที่อยู่ในรูปก๊าซ ซึ่งมีระยะการออกฤทธิ์สั้น สังเคราะห์ได้จากกลุ่มเซลล์ไมโครเกลียที่ได้รับการกระตุ้นจากภาวะเครียด ในการศึกษาครั้งนี้ศึกษาผลของสารแอมเฟตามีนต่อการกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียต่อการสังเคราะห์ไนตริกออกโดยศึกษาจากการแสดงออกยีนเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทรส โดยพบว่าสารแอมเฟตามีนที่ความเข้มข้น 0.4 ถึง 3.2 มิลลิโมล่าร์ มีความเป็นพิษต่อเซลล์ไมโครเกลีย นอกจากนี้ยังพบว่าสารแอมเฟตามีนกระตุ้นการแสดงออกของยีนไนตริกออกไซด์ซินเทรสเพิ่มตามความเข้มข้น เมื่อให้ S-methylisothiourea ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ iNOS ก่อนเติมสารแอมเฟตามีน พบว่าการแสดงออกของยีนไนตริกออกไซด์ซินเทรสลดลง จากผลการทดสอบนี้พบว่าสารแอมเฟตามีนสามารถกระตุ้นเกลียเซลล์ ที่ทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นไนตริกออกไซด์ที่สังเคราะห์ออกมามากในระบบประสาทอาจไปมีผลให้ระบบประสาทส่วนกลางเกิดการอักเสบซึ่งจะนำไปสู่การทำลายเซลล์ประสาท การให้สารเมลาโทนินแก่เซลล์ยังสามารถลดการแสดงออกของยีนไนตริกออกไซด์ ดังนั้นจึงเป็นแนวทางหนึ่งที่จะนำสารเมลาโทนินมาใช้ในการป้องกันการทำลายระบบประสาทจากสารแอมเฟตามีน

Project Code : MRG 4880090

Project Title : D-amphetamine induced nitric oxide synthase expression in microglia

Investigator : Dr.Jiraporn Tocharus

Naresuan University

E-mail Address : jirapornt@hotmail.com

Project Period : 2 year

D-Amphetamine (AMPH) is a well-known drug of abuse and neurotoxin. High dose exposure of AMPH results in damage of dopaminergic and serotonergic pathways. Low dose exposure to AMPH over a prolong period is associated with the development of Parkinson's disease (PD). AMPH induced massive release of dopamine from synaptic vesicles and then generated the reactive oxygen species (ROS). Furthermore, reactive nitrogen species, nitric oxide (NO) which is a short-lived free radical produced in the central nervous system (CNS) mediated by activation of microglial, appears to play a critical role in stress-induced brain damage. In the present study, we examined the involvement of NO in the neurotoxic effects of AMPH, therefore the contribution of altered nitric oxide synthase (NOS) enzyme function was suspected. AMPH at 0.4 mM to 3.2 mM concentration has cytotoxic effect on HAPI microglial cells. The effect of AMPH towards the increment of iNOS mRNA in HAPI microglial cells is concentration dependent. Pretreatment with S-methylisothiourea (S-MT), a selective iNOS inhibitor or melatonin counteracted the overexpression of iNOS induced by AMPH in a concentration-dependent manner. These results suggest that AMPH could activate

microglial cells which represent the resident macrophage population within the CNS similar to other immunogens. Thus, the induction of iNOS by AMPH in microglial cells may be an important source of NO in CNS inflammatory disorders associated with the death of neurons and oligodendrocytes. Administration of exogeneous melatonin will be beneficial as it reduces iNOS mRNA expression, therefore, it probably can be used as a neuroprotective agent in AMPH- or other immunogens-induced toxicity.