



下濱 俊

## はじめに

アルツハイマー病（AD）は、初老期以降に潜在性に発症し、緩徐に進行する認知症疾患であり、その確定診断は特徴的な脳病理所見による。すなわち、病理学的に神経細胞およびシナプスの変性・脱落による顕著な脳萎縮、ベータアミロイド（ $A\beta$ ）の蓄積を伴う老人斑と過剰にリン酸化されたタウ蛋白を主要構成成分とする神経原線維変化の著しい出現を特徴とする神経変性疾患である。

ADの病態研究は、1906年にアルツハイマー博士が最初の症例を脳病理所見とともに報

告したことに始まる。その後、臨床的な症例研究および神経病理学的研究を中心にAD研究は進んだ。治療に直結する病態研究として1970年代後半の神経伝達物質を中心とした生化学的研究が盛んとなり、その研究成果としてアセチルコリン系の障害が認知機能の低下と密接に関連しているというコリン仮説が生まれた。それに基づいて日本で現在唯一のAD治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ（ACHE）阻害薬であるドネペジルが誕生した。

1980年代後半から90年代にかけて、老人斑や神経原線維変化の分子生物学的な研究およ

び家族性ADの原因遺伝子の発見を契機としてアミロイドカスケード仮説が生まれ、現在その仮説に基づいた治療薬の開発が世界的に行われている。アミロイドカスケード仮説は、 $A\beta$ 前駆体蛋白質 (APP) のプロセッシングによって生じる $A\beta$ の蓄積がAD発症機構の最も上流にあり、その下流でタウ蛋白の異常リン酸化、神経原線維変化の形成、そして神経細胞死といった病理像が形成されるという考えである。現在、

このアミロイドカスケード仮説に基づき、 $A\beta$ の産生抑制、 $A\beta$ の分解促進、 $A\beta$ クリアランス増強、 $A\beta$ 凝集抑制を目標とする薬剤開発が進められている<sup>1</sup>。最近、アミロイドカスケード仮説に基づいた新規治療法の臨床試験結果が徐々に出てくるが、なかなか期待どおりの結果が出ていない<sup>2</sup>。

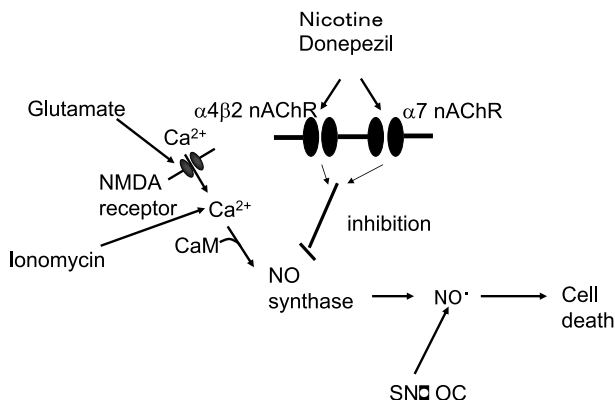
### ドネペジルの神経保護作用

ドネペジルによる認知症症状の進行抑制作用

の生物学的メカニズムは何であるのか。Kishianらは24週間ドネペジルを投与した群とプラセボ群の海馬の容積を比較検討した研究を報告した。プラセボ群では約10%程度海馬容積が減少するのに対し、ドネペジルを投与すると海馬容積の減少が有意に抑制された<sup>3</sup>。海馬容積の減少を抑制するということは、ドネペジルがニューロン数およびシナプス数の減少を抑制することが推測される。

筆者らは、ADではAChの減少のみでなく、AChが結合するニコチン性受容体 (nAChR) 数のダウンレギュレーションが起きていることを報告し、その後、nAChRを介した神経保護作用について研究を進めた。ラット初代神経細胞培養系を用い、グルタミン酸誘発神経細胞死 (ネクロシス) がnAChRアゴニストであるニコチン投与によって抑制され、その作用機序としてnAChRを介したNO合成酵素 (NOS) 活性の抑制作用を明らかにした。同じくラット

① グルタミン酸誘発ネクローシスに対するニコチン性受容体を介した神経保護作用

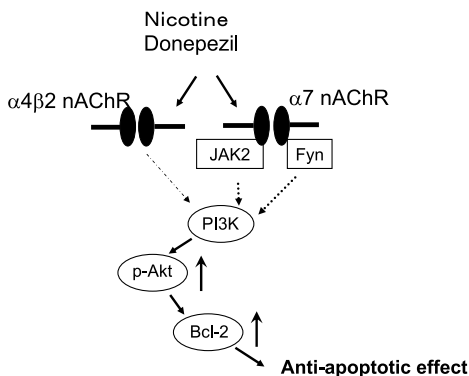


初代神経細胞培養系を用い、 $A\beta$ 誘発神経細胞死（アポトーシス）に対してニコチンが細胞死抑制作用を示すことを明らかにし、その作用機

序の一つとして、nAChRを介するPI3-kinase活性化、Aktのリン酸化、抗アポトーシス抑制蛋白Bcl-2のup-regulationの関与を明らかにした<sup>5</sup>。

その後、同じくラット初代神経細胞培養系を用いてドネペジルの細胞生物学的作用について検討された。高濃度グルタミン酸の短時間投与による神経細胞死（ネクローシス）に対しドネペジルは神経保護作用を示した。その保護効果はnAChR拮抗薬であるメカミラミンにより抑制されたが、ムスカリン性受容体拮抗薬であるスコポラミンでは抑制されず、nAChRを介したものであることが示された。さらに解析を進めるとニコチン同様、NOS活性の抑制にその作用機序があるということが明らかにされた（図①）。また、低濃度グルタミン酸の長時間投与で神経細胞の核の断片化をきたすアポトーシスが誘発されるが、ドネペジルを前投与しておくとアポトーシスは抑制された。その作用機

## ② アポトーシスに対するニコチン性受容体を介した神経保護作用



序として、ニコチン同様にnAChRを介したPI3-kinase活性化/Aktのリン酸化/抗アポトーシス抑制蛋白Bcl-2のup-regulationが関与していることが明らかにされた(図②)。ラット初代神経細胞培養系、PC12細胞、SH-SY5Y細胞を用いてグルタミン酸や $\beta$ 以外の細胞

毒性に対してもドネペジルが神経保護作用を示すことが報告されている。最近、ドネペジルを長期間処置した大脳皮質細胞において $\alpha 7$ nAChR発現量が増加することが示されている。ドネペジルの神経保護作用を示す結果は*in vitro*の研究成果が主であり、使用しているドネペジルの濃度は、通常、臨床で使う量の10倍から100倍高濃度であり、そのまま*in vivo*のヒトでの作用に関連しているかどうかはさらに検証する必要があるが、ADに対するドネペジルの新しい可能性を示唆するものとして注目される。

### おわりに

日本は世界一の少子高齢化社会であり、世界で最も高齢化による認知症患者増加の影響を受ける国である。本稿で述べたように、ドネペジルにはADの認知症の症状の改善作用および症状の進行抑制作用が認められ、その基盤となる

作用機序として ACE 阻害作用による中枢性 ACh 系の賦活作用の他に nAChR を介する神経保護作用が示唆された。今後も AD 治療薬としてトネズキをばいじめとする ACE 阻害薬の果たす役割は大きいと思われる。

(札幌医科大学医学部 神経内科学講座 教授)

文献

1) 下濱 俊: アルツハイマー病の治療 現状と解決に向けて  
『最新問題』 日薬理誌 137(1) 35-42 (2008)

2) Holmes, C., et al.: Long-term effects of Aβ42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372, 216-223(2008)

3) Krishnan, KR., et al.: Randomized placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am. J. psychiatry*, 160, 2003-2011(2003)

4) Shimohama, S., et al.: Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. *J. Neurochem.*, 46, 288-293(1986)

5) Shimohama, S.: Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. *Biol. Pharmacol. Bull.*, 32, 332-336(2009)

6) Ogura, H.: Pharmacological overview and future perspectives of cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Current Drug Therapy*, 4, 65-72(2009)

7) Takada-Takatori, Y., et al.: Mechanisms of α7-nicotinic receptor up-regulation and sensitization to donepezil induced by chronic donepezil treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 590, 150-156(2008)

