

研究

アリセプトによる神経再生

・その分子機序と

臨床治療への応用・

岡嶋 研 二

はじめに

アルツハイマー病（AD）患者の海馬などで、コリン作動性神経数とアセチルコリン濃度の減少が見られることから、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の一つであるドネペジル（アリセプト）は、それらの患者の認知機能改善に有用であると考えられている。

インスリン様成長因子・I（IGF・I）は、種を超えて、細胞の分裂、増殖、分化、および生存に不可欠な成長因子である。IGF・Iは、ヒトでは、成長ホルモンの作用により、その産生が増加し、神経系、生殖器、肝、筋肉、さら

に骨などで作用を發揮し、GH（成長ホルモン）の心身の成長促進作用を仲介する。また、IGF・Iは、海馬に作用して、認知機能の改善や維持に重要な役割を演じる。

アリセプトの内服は、高齢の健常人男性の血中IGF・I濃度を増加させることが報告されたが、その機序には、不明な点が多い。

筆者らは、成長ホルモン以外に、末梢の知覚神経刺激が、組織でのIGF・I産生を促進することを発見した^{2,3,4}。われわれの解析から、アリセプトは、消化管の知覚神経を刺激し、海馬でのIGF・I産生を促進することが判明した。

本稿では、アリセプトによるIGF・I産生増加の分子機序と、アリセプトのこの新たな作用による臨床治療上のメリットを述べ、アリセプトを用いたADの新しい治療戦略を提唱する。

インスリン様成長因子・Iとは

ポリペプチドであるIGF・I(分子量7、500)は、細胞分裂を引き起こすインスリン様成長因子群の一つであり、ほとんどの組織で、主に分裂能力を有する若い細胞で産生される。産生されたIGF・Iは、産生細胞自身の分裂、増殖、および分化、さらに、その近傍の分化した細胞の生存(細胞死抑制)、および機能維持また、幹細胞の分裂、増殖、および分化に重要な役割を演じる。³⁾

IGF・Iは、名前に示されるように、インスリンと類似した構造を有し、インスリン様の代謝作用を発揮する。すなわち、IGF・Iは、血中のインスリンおよびグルカゴン濃度を減少

させ、肝臓のグルコースの取り込みを増やし、その放出を抑制する。また、血中の遊離脂肪酸やアミノ酸濃度を減少させる。IGF・Iは、インスリンの血糖降下作用の6%の効果を有する。前述のように、IGF・Iは、成長ホルモンにより、肝をはじめ、多くの組織で産生されるが、成長ホルモン受容体の異常により、IGF・Iが産生されない症例(ラーロン症候群)の臨床病態の観察から、IGF・Iは、ヒトにおいて、表に示すような重要な生物学的作用を有することが知られている。

成体脳の神経再生と

インスリン様成長因子・I

何十年もの間、中枢神経系の神経再生は、ほ乳類では胎児期にしか起こらないと考えられていた。しかし、1960年代になり、出生後に、ほ乳類の脳でも神経再生が認められることが報告され、1992年には、多能性神経幹細胞が、

①インスリン様成長因子 I の生物学的作用 (臨床効果)

- 骨密度を上げる(骨粗鬆症を防ぐ)
 - 血管を拡張し、心機能を高める(血圧正常化、心不全の改善)
 - 抗凝固作用(血栓症予防)
 - リンパ球(ナチュラルキラー細胞)の活性化(ウイルス感染予防、癌の予防)
 - 筋肉を増やす(筋力増強)
 - 生殖機能亢進(不妊症の改善)
 - 海馬の神経細胞再生(認知症、うつ症状、および不安症状の改善)
 - 糖尿病、高血圧、および高脂血症の改善(生活習慣病の予防、改善)
 - 毛髪の成長を促進する(薄毛予防、改善)
 - 食欲抑制(肥満の改善)
 - 線維芽細胞の増殖(傷の治りを早める)
 - 皮膚の血流、発汗、およびコラーゲン増加作用(肌の老化防止)
-

げつ歯類の脳から分離され、神経再生が、マウス、ラット、猿、およびヒトの脳で起こることが明らかになった。成体脳における神経再生は、ほ乳類では、基本的に、側脳室下帯と海馬歯状回の顆粒層下層部で起こることが示された。マウス、およびラットを用いた研究から、海馬で再生した神経細胞は、学習、記憶、そして空間認知などの機能発現に重要に寄与することが判明しており、しかも、毎日再生が起こっていると考えられている。再生した神経細胞は、誕生してから2〜4週以内に、海馬の神経機能系に組み込まれ、さらに、その後2カ月間成熟し、長期間海馬において維持される。再生した若い神経細胞は、興奮性やシナプス可塑性が成熟神経細胞よりも高い。海馬の神経再生は、基本的には、遺伝的に制御されていると考えられているが、加齢、ステロイド、ストレス、刺激の多い環境、運動、てんかん発作、また、脳虚血により大きく影響される。⁵⁾

②インスリン様成長因子 I の成体脳における作用

分子／細胞レベル

1. 細胞生存、分化、および増殖
2. 細胞代謝、および成長の促進
3. シナプス可塑性の改善
4. 神経細胞の興奮性の増強
5. 細胞間コミュニケーションの改善
6. 細胞内蛋白輸送の促進

組織レベル

1. 栄養供給増加
2. 認知機能改善
3. アミロイドβ除去
4. 脳保護作用
5. 抗うつ効果

IGF・Iは、脳の発達と恒常性維持に重要な役割を演じる(表6)。IGF・Iは、シナプス可塑性の改善、および神経伝達の促進、さらに神経保護作用を有し、とくに認知機能の維

持や改善に重要に寄与する。IGF・Iは、血管新生促進作用も有しており、これらの結果として、認知機能を改善する。また、IGF・Iは、アミロイドの神経細胞からの放出、また、その脳から髄液中への放出、さらにアルブミンおよびトランスサイレチンの脳内濃度を増加させることで、その脳から血中への放出をも促進する⁶⁾。血中IGF・I濃度は、AD患者で低下し、また、認知機能と正の相関を示すことも報告されている⁷⁾。これらの事実は、IGF・Iは、アルツハイマー病などの認知症の発現の制御に重要に関与している可能性を示している。

知覚神経刺激によるIGF・I産生促進

前述のように、これまで、IGF・Iの産生は、主に成長ホルモンによって増加することが知られていた。成長ホルモンに加えて、生体への軽いストレスが、IGF・Iの産生を増加させることも報告されていたが、そのメカニズム

は不明であった。筆者らは、生理的血液凝固障害物質であるアンチトロンピンが臓器保護作用を有することを発見していた。⁸⁾さらに、血管外へ漏出したアンチトロンピンが、アナンダマイドなどによる知覚神経刺激をさらに促進し、知覚神経からカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)放出を増加させることを報告した。⁸⁾CGRPは、さらに近傍の細胞に作用して、IGF・I産生を増加させることも判明した。これらの事実から、アンチトロンピンは知覚神経刺激を促進して、IGF・I産生を増加させることで、臓器保護作用を発揮することが明らかになった。³⁾これらの事実は、また、アンチトロンピンに限らず、知覚神経を刺激することによりIGF・Iが増加することを示唆しており、軽いストレスにより増加する物質が、知覚神経を刺激し、IGF・I産生を増加させる可能性をも示している(図)。エストロゲンは、CGRPの産生を増加させることが知られている

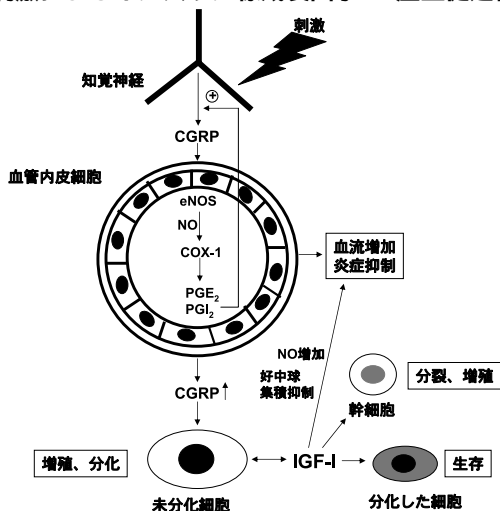
が、著者らは、植物エストロゲンと呼ばれる大豆イソフラボンが、CGRPの産生を高めることを見出した。⁹⁾すなわち、カプサイシンとイソフラボンの摂取で、組織のIGF・Iが最も効率よく増加すると考えられる。IGF・Iは、育毛作用を有している。著者らは、薄毛のヒトたちにカプサイシンとイソフラボンを5カ月間摂取させると、その64・5%に、血中IGF・I濃度増加と育毛効果が発現することを報告した。¹⁰⁾同時に、カプサイシンとイソフラボンを摂取した薄毛のヒトたちで、高血圧の改善¹¹⁾、また、うつ症状の改善効果なども認められた。

アリセプトは、海馬の

IGF・I産生を増加させる

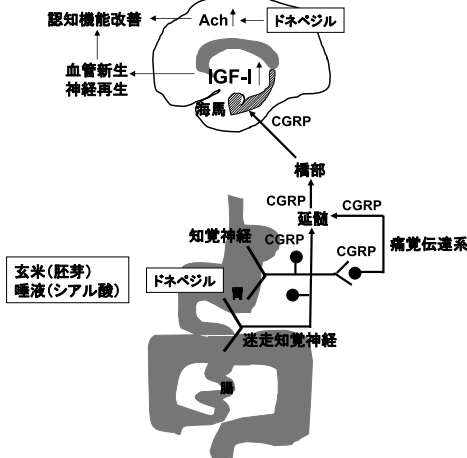
2005年に、アリセプト服用により、高齢の健常人男性の血中IGF・I濃度が増加することが報告された。¹⁾著者らは、アリセプトが知

③ 知覚神経刺激によるインスリン様成長因子 I 産生促進機序



覚神経を刺激し、CGRP放出を介して、海馬IGF-I産生を増加させる可能性を、マウスを用いて検討した¹²⁾。その結果、野生型マウスにおいて、アリセプトの4週間の経口摂取は、消化管の知覚神経を刺激し、その情報が、痛覚伝達系、また、迷走知覚神経系を介して、脳幹を経て海馬に伝達され、結果として、海馬のCGRP、およびIGF-I濃度が増加することが判明した。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるタクリンには、これらのような作用は認められず、アリセプトのこれらの作用は、そのアセチルコリンエステラーゼ阻害には依存していない。海馬でIGF-I産生が増加した結果、海馬での血管新生、および神経再生が促進された。アリセプト投与野生型マウスでは、空間認知機能が、コントロール野生型マウスに比べて有意に改善された。タクリンの経口投与は、野生型マウスにおいて、アリセプトのような生物効果を示さなかった。さらに、アリセプトの経

④ 消化管知覚神経刺激による海馬インスリン様成長因子 I 産生促進機序



口投与は、CGRPノックアウトマウスにおいて、何の生物学的作用も示さなかった。これらの事実、アリセプトは、本来有しているアセチルコリンエステラーゼ阻害作用に加えて、知覚神経刺激作用を有し、経口投与により海馬IGF・I産生増加、および認知機能改善作用を發揮する可能性を示している(図)。

アリセプトによる

アルツハイマー病治療の新戦略

前述のように、アリセプトは、知覚神経刺激作用を介して、海馬IGF・Iの産生を促進する。消化管の知覚神経刺激の情報は、脳幹を経て海馬に伝達されるが、海馬以外にも迷走神経中枢、および副腎髄質にも伝達され、結果として、全身の組織のIGF・Iの産生を増加させる。IGF・Iは、糖代謝を改善し、インスリン抵抗性を軽減する。また、高血圧、高脂血症、さらに血液凝固の活性化をも抑制する。インスリン抵抗性がアルツハイマー病の発症と密接に関わっていること、さらに、認知症の原因の一つとして、脳梗塞などの血管性病変が関与していることが知られている。これらの事実を考え合わせれば、アリセプトは、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害により、ADの治療に用いることに加えて、ADを含む認知症の発症の予防投与においても有用である可能性が高いと考

えられる。事実、健康人にアリセプトを服用させると記憶力の改善が認められることが報告されている。¹³⁾

おわりに

本稿で述べたように、消化管の知覚神経刺激による海馬IGF・I産生増加は認知機能の改善に重要である。古くから、よく噛むことで、認知機能低下が抑制されることが知られている。著者らは、唾液の中に含まれるシアル酸や玄米の胚芽成分にも、海馬のIGF・I増加作用があることを見出した。認知機能低下の抑制には、アリセプトの早期服用に加えて、毎日の生活の中で、玄米の摂取やよく噛むことで、唾液の分泌を増やすことも重要である(図)。

(名古屋市立大学大学院医学研究科)

展開医科学分野 教授)

文献

1) Obermayer, RP., et al.: *Exp. Gerontol.*, 40, 157~163

(2005)

2) Harada, N., et al.: *Neuropharmacology*, 52, 1303~1311 (2007)

3) Okajima, K., Harada, N.: *Curr. Med. Chem.*, 13, 2241~2252(2006)

4) Okajima, K., Harada, N.: *Curr. Med. Chem.*, 15, 3095~3112(2008)

5) Kitabatake, Y., et al.: *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 18, 105~113(2007)

6) Fernandez, S., et al.: *Growth Horm. IGF. Res.*, 17, 89~95(2007)

7) Tei, E., et al.: *Growth Horm. IGF. Res.*, 18, 47~54 (2008)

8) Harada, N., Okajima, K.: New aspects of anti-inflammatory activities of antithrombin-Molecular mechanism(s) and therapeutic implications-. In: Tanaka, K., Davie, EW. (eds): *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis*. Springer Japan (Tokyo), 218~230(2008)

9) Shimozawa, N., et al.: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 292, G615~G619(2007)

10) Harada, N., et al.: *Growth Horm. IGF. Res.*, 17, 408~

415(2007)

〔Harada, N., Okajima, K. : Biosci. Biotech. Biochem., 73, 1456~1459(2009)

〔Narimatsu, N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 330, 2~12(2009)

〔Gron, G., et al. : Psychopharmacol., 182, 170~179 (2005)

