

アルツハイマー病とニコチン性アセチルコリン受容体

Alzheimer's Disease and Nicotinic Acetylcholine Receptor

札幌医科大学医学部神経内科学講座／教授

下濱 俊*

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、初老期以降に発症する緩徐進行性の認知症疾患である。1970年代後半にAD脳大脳皮質において正常対照群に比してアセチルコリン (ACh) 合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase: ChAT) 活性が低下していることが発見された^{1,2)}。また、AD患者の大脳皮質ChAT活性と認知機能スコアが相関していることが報告された³⁾。

アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase: AChE) 阻害剤は、AChEによるAChの不活性化を阻害することでシナプス間隙のAChを増加させ、ACh作動性神経系を賦活させる方法である。現在、塩酸ドネペジル (アリセプト) がAD治療薬として米国で承認され、本邦でも承認された⁴⁾。現在、その他ガランタミン、リバスチグミンなどのAChE阻害剤が海外で使用され、本邦でも検討中である。

アルツハイマー病とアセチルコリン受容体

AChの情報伝達は、その標的細胞に存在しAChに特異的に結合する細胞膜タンパク質 (受容体) により引き起こされる。ACh受容体は、ニコチン性受容体 (nicotinic ACh receptor: nAChR) とムスカリン性受容体 (muscarinic ACh receptor: mAChR) に大別される。AD剖検脳を用いた検討で発病初期にnAChRのレベルが大幅に低下して

いる。

動物実験からニコチンの刺激によってシナプス前神経終末のnAChRを活性化するとAChやグルタミン酸などの産生が増大すると報告されており、ADの経過としてシナプス神経終末の変性によってnAChRの破綻が招来され、その結果ACh、グルタミン酸、ノルアドレナリン、ドパミンなどの神経伝達物質の産生が低下し、認知機能低下の症状発現に関与し、また、GABA、セロトニン、ドパミンなどの神経伝達物質の産生も低下させ、行動異常・精神症状の症状発現に関与しているものと考えられる^{5,6)}。

ニコチンのニコチン性受容体を介する神経保護作用

筆者らはこれまでに、ニコチン及びnAChRアゴニストがグルタミン酸誘発神経毒性に対して保護効果を示すことを初代神経細胞培養系を用いて報告した⁷⁻⁹⁾。また、ラットの脳虚血モデルでnAChRアゴニストが梗塞巣を縮小することを報告した¹⁰⁾。その保護機構としてNO合成酵素 (NOS) 活性の抑制にnAChRを介する作用が深く関わっていることを示した。

一方、ニコチンは、ベータアミロイド (A β) およびA β 増強グルタミン酸誘発神経細胞死に対して保護作用を示した。ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (phosphatidylinositol 3-kinase: PI3K) 阻害剤であるLY294002で抑制され、さらに、その下流のAktをニコチンがリン酸化したこ

* Shun Shimohama: Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University.

とから、ニコチンによる神経保護効果はPI3Kの系を介していると考えられる。さらに保護効果は α 7nAChR拮抗薬である α -bungarotoxin (α -BTX)で抑制されAktのリン酸化も同様に抑制されたことから、PI3Kを介した神経保護効果にはnAChRの中でも α 7nAChRが関与していると考えられる。

nAChR-PI3K-Akt系の下流に存在するアポトーシス抑制タンパク質であるBcl-2が増大し、神経保護機構に関与していることを示した^{11,12)}。

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChE-I)の神経保護作用

塩酸ドネペジルやガラントミンによりアルツハイマー患者さんの症状の進行の抑制が見られる。また、塩酸ドネペジルやガラントミンを使用している群では、アルツハイマー病患者での海馬の容積の減少を有意に抑制するという報告がなされている^{13,14)}。

過剰グルタミン酸投与による神経細胞死(ネクローシス)は、塩酸ドネペジルやガラントミンといったAChE-Iにより抑制された¹⁵⁾。AChE阻害活性とともにnAChRに結合し、神経伝達効率を向上させるとされているガラントミンは、 α 、 β 増強グルタミン酸誘発神経細胞死(アポトーシス)に対して保護効果を示し、その保護機構にPI3 kinase-Aktの系が関与していることを明らかにしている¹⁶⁾。

おわりに

最近、アセチルコリンおよび塩酸ドネペジルやガラントミンなどのAChE阻害剤が神経保護効果を示すことが明らかにされた。これらの結果は、nAChRを介するカスケードが、ACh神経伝達による記憶・知的機能の発現という役割の他に、ニューロンの生存・維持機構に重要な役割を果たしていることを示唆している。nAChRを介する治療法は、認知症症状の改善のみならず、病期進行の抑制へと発展する可能性がある。

文献

1) Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies.

Brain, 99: 459-496 (1976)

- 2) Davies P, Maloney AJ: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet, 2: 1403 (1976)
- 3) Geula C, Mesulam MM: Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. Cereb Cortex, 6: 165-177 (1996)
- 4) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mobs R, et al.: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology, 50: 136-145 (1998)
- 5) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M et al.: Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. J Neurochem, 46:288-93 (1986)
- 6) 下濱 俊: ニコチン性アセチルコリン受容体を介したアルツハイマー病の新しい治療ーNicotinic APL (allosterically potentiating ligand)による神経保護作用とガラントミン老年精神医学雑誌15: 1077-1090 (2004)
- 7) Akaike A, Tamura Y, Yokota T, Shimohama S, et al: nicotine-induced protection of cultured cortical neurons against N-methyl-d-aspartate receptor-mediated glutamate cytotoxicity. Brain Res, 644: 181-187, 1994
- 8) Kihara T, Shimohama S, Urushitani M, Sawada H, et al: Stimulation of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors inhibits beta-amyloid toxicity. Brain Res, 792:331-334 (1998)
- 9) Shimohama S, Akaike A, Kimura J: Nicotine-induced protection against glutamate cytotoxicity: Nicotinic cholinergic receptor-mediated inhibition of nitric oxide formation. Ann New York Acad Sci, 777: 356-361 (1996)
- 10) Shimohama S, Greenwald DL, Shafron DH, Akaike A, et al: Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage. Brain Res, 779: 359-363 (1998)
- 11) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J, et al.: Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. Ann Neurol, 42:159-

- 163 (1997)
- 12) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Honda K, et al.: $\alpha 7$ nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a β -amyloid-induced neurotoxicity. *J Biol Chem*, 276:13541-13546 (2001)
- 13) Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, 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)
- 14) Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, et al.: Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry*, 162: 676-82 (2005)
- 15) Takada Y, Yonezawa A, Kume T, Katsuki H, et al.: Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 772-777 (2003)
- 16) Kihara T, Sawada H, Nakamizo T, Kanki R, et al.: Galantamine modulates nicotinic receptor and blocks A β -enhanced glutamate toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 325: 976-982, 2004
- この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。