

Title	アルツハイマー病治療薬ガランタミンの成体海馬神経新生促進作用に関する研究
Author(s)	喜多, 祐紀
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34384
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (喜多 祐紀)

論文題名 アルツハイマー病治療薬ガランタミンの成体海馬神経新生促進作用に関する研究

論文内容の要旨

ガランタミンはドネペジルと同様にアセチルコリン(ACh)エステラーゼ阻害作用を有するアルツハイマー病治療薬であり、AChの分解を抑制することでシナプス間隙のACh量を増加させるが、ドネペジルと異なりニコチン受容体に対しアロステリック増強作用を示す。従って、グルタミン酸、低酸素およびアミロイド β 誘発細胞死抑制作用を含むガランタミンの薬理作用の多くは、ニコチン受容体の活性化で説明されている。一方近年、ムスカリン受容体の関与についても報告されている。海馬の培養神経細胞において、ガランタミンはムスカリン受容体を介して認知記憶に重要であることが知られている一部の最初期遺伝子の発現を促進することが報告されている。当分野では、長期隔離飼育マウスの感覚情報処理障害に対するガランタミンの改善作用がムスカリンM₁受容体を介していることを見出してきた。これらの知見は、ガランタミンの作用がニコチン受容体ならびにムスカリン受容体を介していることを示しているが、それらの受容体以降のシグナルについては不明である。

最近、ガランタミンはマウスの海馬において神経栄養因子／成長因子のひとつである神経成長因子(NGF)の受容体TrkAおよび脳由来神経栄養因子(BDNF)の受容体TrkBを活性化させること、さらにはガランタミン慢性投与が海馬神経新生と呼ばれる海馬において新たに神経細胞が生み出される現象を促進することが報告されている。成体の脳では海馬歯状回の顆粒細胞下層(SGZ)など特定の領域にのみ神経幹細胞・前駆細胞が豊富に存在し、絶えず新しい神経細胞が作り出される。海馬神経新生と認知記憶能との間には相関関係があることが知られており、海馬神経新生は認知機能を含む精神障害の改善に関与すると考えられている。また、成体の海馬神経新生に関与する分子として神経栄養因子／成長因子が注目されており、様々な精神疾患モデルにおいて神経栄養因子／成長因子発現の低下がみられる。これらの知見から、ガランタミンの薬効発現に神経栄養因子／成長因子シグナルおよび海馬神経新生に関与する可能性が考えられるが、ガランタミンの脳内の神経栄養因子／成長因子発現自体への影響、および海馬神経新生のメカニズムについては依然として明らかとなっていない。本研究では、ガランタミンの認知機能障害改善作用の神経化学的基盤を明らかにすることを目的とし、ガランタミンの神経栄養因子／成長因子発現ならびに海馬神経新生に対する影響について検討し、その分子基盤を追究した。

まず、神経栄養因子/成長因子の分子発現に対するガランタミンの作用解析を行った。ガランタミン急性投与により海馬において持続的なインスリン様成長因子2 (IGF2) mRNA発現の増加、およびIGF2タンパク質発現の増加がみられた。一方、感覚情報処理機能に重要な部位である大脳皮質前頭前野において、ガランタミンはいずれの神経栄養因子／成長因子発現にも影響を与えなかった。IGF2発現量の増加とACh神経系との関連については全く報告されていない

ことから、ガラントミンによる海馬のIGF2発現増加に関与する受容体機構について検討を行った。ガラントミンによる海馬のIGF2 mRNA発現増加作用は非選択的ニコチン受容体アンタゴニストであるメカミラミンおよび選択的 $\alpha 7$ ニコチン受容体アンタゴニストであるメチルリカコニチンの前処置により拮抗されたが、ムスカリン M_1 受容体アンタゴニストであるテレンゼピンは影響を与えなかった。また、タンパク質レベルでの検討においても同様に、ガラントミンによるIGF2発現の増加はメチルリカコニチンの前処置により拮抗された。以上の成績から、ガラントミンは $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して海馬のIGF2発現を増加させることが明らかとなった。

次に、ガラントミンの海馬神経新生に対する作用について検討し、ガラントミン急性投与は海馬歯状回のSGZにおいて細胞増殖促進作用を示すことを見出した。本作用は非選択的ムスカリン受容体アンタゴニストであるスコポラミンおよびテレンゼピンの前処置により拮抗されたが、メカミラミンは影響を与えなかった。さらに、ガラントミンは細胞の分化には影響を与えずに、神経細胞数を増加させた。本結果から、ガラントミンはムスカリン M_1 受容体を介して海馬神経新生を促進することが示された。

SGZにおいて作り出された新生細胞は、新生後3-4週間の期間を経て成熟神経細胞になり顆粒細胞層(GCL)へと移動し歯状回のネットワークに組み込まれることで機能的に働くことが報告されている。一方で、新生細胞の60-80%は成熟するまでの過程で細胞死が起こることも知られており、新生細胞の生存能に関しても海馬歯状回の機能維持および認知記憶に重要であると考えられている。しかしながら、ガラントミンの新生細胞の生存能に対する影響に関して明らかとなっていない。最後に、ガラントミンの細胞生存能に対する作用解析を行ったところ、ガラントミン急性投与はGCLにおいて新生後2週間目の細胞特異的に生存促進作用を示し、本作用はメチルリカコニチンの前処置により拮抗された。さらに、ガラントミンによる細胞生存促進作用はIGF2の受容体のひとつであるIGF1受容体のアンタゴニストの前処置により拮抗された。本結果から、ガラントミンは $\alpha 7$ ニコチン受容体を介してGCLにおける新生後2週間目の細胞の生存促進作用を示すこと、さらにはこの作用にIGF2発現増加とIGF1受容体活性化が関わっていることが示された。

以上、本研究ではガラントミンの海馬神経新生促進作用におけるムスカリン受容体とニコチン受容体の異なる役割を明らかにした。本研究成果は、ガラントミンのIGF2産生作用と海馬神経新生に対する作用機構を明らかにしたものであり、今後の認知機能障害の新しい治療戦略の開発に寄与するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (喜 多 祐 紀)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	松田 敏夫
	副 査	教 授	橋本 均
	副 査	教 授	藤尾 慈
	副 査	教 授	上島 悦子

論文審査の結果の要旨

ガランタミンはドネペジルと同様にアセチルコリン(ACh)エステラーゼ阻害作用を有するアルツハイマー病治療薬であり、AChの分解を抑制することでシナプス間隙のACh量を増加させる。ガランタミンはドネペジルと異なりニコチン受容体に対しアロステリック増強作用を示す特徴を持っており、その薬理作用の多くは、ニコチン受容体の活性化で説明されている。しかしながら、ガランタミンの作用メカニズムに関しては、受容体以降のシグナルについては不明である。

本研究では、ガランタミンの認知機能障害改善作用の神経化学的基盤を明らかにすることを目的とし、ガランタミンの神経栄養因子／成長因子発現ならびに海馬神経新生に対する影響について検討し、その分子基盤を追究している。

具体的には、ガランタミン急性投与の神経栄養因子/成長因子の分子発現に対する作用を検討し、ガランタミンが $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して海馬のIGF2発現を増加させることを明らかにした。また、ガランタミンの海馬神経新生に対する作用について検討し、ガランタミン急性投与が海馬歯状回のSGZにおいて細胞増殖促進作用を示すこと、受容体アンタゴニストを用いた解析でガランタミンがムスカリンM1受容体を介して海馬神経新生を促進することを明らかにした。さらに、IGF2の脳内投与の実験、IGF2シグナルの阻害薬を用いた実験から、ガランタミンが $\alpha 7$ ニコチン受容体を介してGCLにおける新生後2週間目の細胞の生存促進作用を示すこと、この作用にIGF2発現増加とIGF1受容体活性化が関わっていることを明らかにした。

以上、本研究ではガランタミンの海馬神経新生促進作用におけるムスカリン受容体とニコチン受容体の異なる役割を明らかにした。すなわち、本研究はガランタミンのIGF2産生作用と海馬神経新生に対する作用機構を明らかにしたものであり、今後の認知機能障害の新しい治療戦略の開発に寄与するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。