Osaka University Knowledge Archive

Title	アルツハイマー病治療薬ガランタミンの感覚情報処理機能改善作用に関する神経薬理学的研究
Author(s)	香田, 健
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57964
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、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

【11】

氏　　名	香（こう）田（だ）　健（けん）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２３７５４　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**アルツハイマー病治療薬ガランタミンの感覚情報処理機能改善作用に関する神経薬理学的研究**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　松田　敏夫 （副査） 教　授　馬場　明道　　教　授　藤尾　慈　　教　授　八木　清仁

論　文　内　容　の　要　旨

統合失調症は、幻覚や妄想（陽性症状）、感情・意欲障害（陰性症状）、認知機能障害といった症状を特徴とする精神疾患である。認知機能障害とは、外界からの情報を知覚、加工、貯蔵し、利用する一連の情報処理能力の低下によって起こる注意や思考、記憶、遂行機能の障害を指す。現在、ドパミン（DA）やセロトニン（5-HT）神経系を標的とする薬物が、統合失調症に対して一定の治療効果を示すものの、未だ治療抵抗性の患者が多く見られること、特に認知機能障害においては改善が困難なこと等の問題が残されている。

このような中で近年、統合失調症において脳内アセチルコリン（ACh）神経系の機能異常が見出されてきた。すなわち ACh 合成酵素の活性低下の程度と、統合失調症における認知機能障害の程度が相関することや、統合失調症患者の死後脳において、ACh 受容体発現量が低下している例が報告されている。また、統合失調症モデル動物の注意障害や情報処理障害に対して、ACh 受容体アゴニストが改善作用を示すことからも、統合失調症の認知機能障害の改善に ACh 神経系の賦活化が有効である可能性が考えられる。しかしながら、最近の臨床研究において、アルツハイマー病治療薬として用いられている ACh エステラーゼ阻害薬ドネペジルが統合失調症患者の注意障害や認知機能障害に対して何ら作用しないのに対して、ACh エステラーゼ阻害活性の弱いガランタミンが改善作用を示すことが明らかにされた。そこで本研究では、このような臨床知見を基に、ガランタミンの注意障害、認知機能障害改善作用の作用機構を前臨床レベルで追究し、統合失調症認知機能障害における ACh 神経系の役割を明らかにする目的で検討を行った。

プレパルスインヒビション（PPI）とは、突然の音刺激に対する驚愕反応が刺激の直前に小さな音刺激を差し挟むことで大幅に抑制される現象のことであり、注意能力や感覚情報処理機能を反映すると考えられている。統合失調症患者において PPI の減弱が見られる例が報告されており、PPI 障害モデル動物は抗精神病薬の作用解析の研究に広く利用されている。本研究では、薬物誘発ならびに環境因子誘発 PPI 障害モデルを作成し、ガランタミンの感覚情報処理機能改善作用のメカニズムを追究した。その結果、ガランタミン、ドネペジル共に DA 受容体アゴニスト誘発 PPI 障害を改善したが、*N*-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体アンタゴニスト誘発 PPI 障害モデルに対しては全く影響を与えなかった。一方、長期隔離飼育誘発 PPI 障害モデルに対しては、ガランタミンのみが有意な改善作用を示した。以上の成績から、PPI 障害モデルの中でも長期隔離飼育誘発 PPI 障害モデルがガランタミンの感覚情報処理機能改善作用のメカニズム研究に有用であることが示唆された。

次に、ガランタミンの PPI 障害改善作用における ACh 受容体サブタイプの関与につ

いて検討したところ、長期隔離飼育誘発 PPI 障害改善作用は、ニコチン性 ACh（nACh）受容体アンタゴニストでは抑制されず、ムスカリン性 ACh（mACh）受容体、特に M_1-mACh 受容体アンタゴニストで抑制された。ガランタミンは mACh 受容体に対して親和性を持たないことから、その活性化機構について検討を行ったところ、ガランタミンは ACh エステラーゼ阻害作用以外にも、DA-D_1 受容体の活性化作用により、脳内シナプス間隙での ACh 量の増加を引き起こし、間接的に mACh 受容体を活性化することを見出した。一方、ドネペジルが強力な ACh エステラーゼ阻害作用により細胞外 ACh 量の増加を引き起こすものの、長期隔離飼育誘発 PPI 障害に対して改善作用を示さなかった点に関し、ドネペジルの M_1-mACh 受容体に対するアンタゴニスト活性が関与している可能性を明らかにした。

臨床研究により、統合失調症の病態生理基盤に ACh 神経機能変化が深く関与していることが示唆されるものの、統合失調症モデル動物や PPI 障害モデル動物における ACh 神経系機能については解析がなされておらず、その役割の詳細は不明である。そこで最後に、長期隔離飼育のマウス脳内 ACh 神経機能への影響を検討し、さらに長期隔離飼育誘発 PPI 障害に対する mACh 受容体アゴニストの作用について解析した。その結果、長期隔離飼育により nACh 受容体の機能に変化は見られないものの、mACh 受容体、特に M_1-mACh 受容体の機能が低下していることを見出した。さらに、mACh 受容体アゴニストが、長期隔離飼育誘発 PPI 障害を改善することを見出した。これらの成績から、PPI 機能の維持に mACh 受容体、少なくとも M_1-mACh 受容体機能の調節が重要な役割を担っていることが示唆された。

本研究では、統合失調症の認知機能障害に対するガランタミンとドネペジルの作用が異なっているという臨床での情報から、神経薬理学的な研究を行い、ガランタミンの新しい作用機構を明らかにした。その中で、長期隔離飼育誘発 PPI 障害モデルの有用性、ならびに PPI 機能調節における mACh 受容体、特に M_1-mACh 受容体の重要性について明らかにした。このことは、統合失調症患者の死後脳において M_1/M_4-mACh 受容体の発現レベルが低下していること、ごく最近 M_1/M_4-mACh 受容体アゴニストの xanomeline が、臨床試験において統合失調症患者の認知機能障害を有意に改善したとの報告とも一致しており、mACh 受容体の機能調節が認知機能と密接に関連していることを支持するとともに、統合失調症の治療戦略における ACh 神経系の制御の重要性を前臨床レベルで示した重要な知見であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ガランタミン、ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用を有しアルツハイマー病治療薬として使われているが、最近の臨床報告において、前者は統合失調症の認知機能障害にも有効であるが、後者は無効であることが示されている。本研究は、この臨床効果の機構を動物レベルで追究する目的で、精神疾患病態における認知機能障害の一症状として位置付けられる感覚情報処理障害に着目し、プレパルスインヒビション（PPI）障害モデルマウスにおいて、ガランタミンおよびドネペジルの作用を解析した。

その結果、PPI障害モデルの中で長期隔離飼育誘発モデルにおいてのみ臨床での両薬物の作用プロファイルの違いが再現できることを見出し、そしてこのモデルマウスを用い、ガタンタミンがムスカリン受容体を介してPPI障害を改善させることを明らかにした。また、その機構として、ガランタミンがAChE阻害作用に加え、ドパミンD_1受容体活性化を介して前頭前野の細胞外ACh量を増加させることを示した。さらに、ガランタミンとドネペジルの作用プロファイルの違いが、ドネペジルのムスカリン受容体に対する拮抗作用に起因している可能性を示した。

これらの結果は、統合失調症の治療戦略におけるACh神経系の制御の重要性を前臨床レベルで示したものある。すなわち、本研究成果は、統合失調症治療の神経基盤の解明、そして新規治療薬開発に貢献するものあり、博士（薬学）の学位授与に充分値するものと考えられる。