



Title	アルツハイマー病治療薬リバスチグミンの神経薬理的プロファイルに関する研究
Author(s)	東野, 功典
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61684
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 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (東野 功典)

論文題名 アルツハイマー病治療薬リバスチグミンの神経薬理的プロファイルに関する研究

論文内容の要旨

アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害作用を有するドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンは、アルツハイマー病でみられる認知機能障害の進行を抑制する治療薬として用いられている。当研究室では、これらAChE阻害薬を用いて、アルツハイマー病や種々の精神疾患でみられる認知機能障害と、その改善におけるACh神経系の役割について解析を行っている。プレパルスインビジョン(PPI)は、突然の音刺激(パルス)による驚愕反応が、刺激の直前に小さな音刺激(プレパルス)を与えることで抑制される現象をさす。PPIは外界からの感覚入力に対する反応を抑制する脳内ゲーティング機構を反映しており、この障害は、感覚情報処理機能の障害や注意障害、認知機能障害に関連していると考えられている。PPI障害は、アルツハイマー病患者、統合失調症患者、そして統合失調症モデル動物においても認められる。当研究室ではこれまでに、種々のPPI障害モデルマウスに対するドネペジルとガランタミンの作用解析を行い、ドパミン受容体アゴニストであるアポモルヒネによるPPI障害に対しては、両薬物ともに改善作用を示すが、長期隔離飼育マウスのPPI障害に対しては、ガランタミンは改善作用を示す一方で、ドネペジルは効果を示さないといった違いを見出した。さらに、PPI障害改善作用のメカニズムについて解析したところ、ムスカリンM₁受容体の活性化が関わっていることを明らかにし、長期隔離飼育モデルにおけるドネペジルとガランタミンの薬効の差が、これらのM₁受容体に対する作用の差に起因していることを示した。すなわち、隔離飼育モデルでドネペジルの効果が見られないのは、ドネペジルがガランタミンと異なり、M₁受容体に対して弱い拮抗作用を有することに起因していることを明らかにした。これらの結果は、認知機能障害の治療薬であるAChE阻害薬において、個々の薬物の薬理学的プロファイルが異なっていることを示している。

一方、リバスチグミンは、ドネペジルやガランタミンと異なり、AChEの阻害に加えてブチリルコリンエステラーゼ(BuChE)も強く阻害するという特徴を有する。しかし、PPI障害に対する作用、脳内ムスカリンM₁受容体に対する作用等は不明である。本邦において、近年、AChE阻害薬としてドネペジルに加えてガランタミン、リバスチグミンが登場して治療薬の選択肢が増えたことは、薬物治療学的に高く評価されるが、それらの治療薬選択においては、各薬物の薬理学的プロファイルを明らかにすることが重要である。本研究では、リバスチグミンの薬理学的プロファイルを明らかにすることを目的に、種々のPPI障害モデルマウスに対するリバスチグミンの作用を検討し、その作用メカニズムを解析した。そして、リバスチグミンの作用をこれまでに得られたガランタミンやドネペジルの結果と比較し、さらに、リバスチグミンのBuChE阻害作用の意義を追究するため、選択的BuChE阻害薬を用いた解析も行った。

まず、種々のPPI障害モデルマウスに対するリバスチグミンの作用について検討した結果、リバスチグミンはアポモルヒネ誘発PPI障害、ならびに長期隔離飼育誘発PPI障害を改善した。またPPI障害改善作用におけるACh受容体の関与

について解析したところ、リバスチグミンの長期隔離飼育誘発PPI障害改善作用はムスカリンM₁受容体を介することを見出した。

次に、*in vivo*マイクロダイアリス法を用いて大脳皮質前頭前野の細胞外ACh量に対するリバスチグミンの作用を検討した結果、リバスチグミンはPPI障害を改善した用量で細胞外ACh量を約3倍に増加させた。一方、ドネペジルやガラントミンがアポモルヒネ誘発PPI障害改善作用を示すには、10倍以上の細胞外ACh量増加作用を示す用量が必要であることを確認している。このことから、リバスチグミンのPPI障害改善作用には、細胞外ACh量増加作用以外のメカニズムが関与している可能性が考えられた。そこで、リバスチグミンのムスカリンM₁受容体感受性に対する作用を解析した。ムスカリンM₁受容体アゴニストである*N*-デスメチルクロザピン(NDMC)による大脳皮質前頭前野ドパミン遊離増加を指標に検討した結果、単独ではドパミン遊離に影響を与えない用量のNDMCとリバスチグミンを併用することで、ドパミン遊離が増加することを見出した。さらに、ムスカリンM₁受容体アンタゴニストであるテレンゼピンは、リバスチグミンとNDMC併用によるドパミン遊離の増加を抑制した。以上から、リバスチグミンがムスカリンM₁受容体シグナルを増強することが示唆された。

さらに、選択的BuChE阻害薬を用いて、リバスチグミンの薬理作用発現におけるBuChE阻害の関与について検討した。選択的BuChE阻害薬であるiso-OMPAは、リバスチグミンと同様、約3倍のACh量増加作用を示す用量でアポモルヒネ誘発PPI障害を改善した。さらに、iso-OMPAのムスカリンM₁受容体に対する作用を検討した結果、NDMCとの併用により前頭前野ドパミン遊離の増加が認められ、この作用はテレンゼピンにより抑制された。これらの結果は、BuChE阻害薬がリバスチグミンと同様に、ムスカリンM₁受容体シグナルを増強することを示唆するものである。

以上、本研究では、リバスチグミンが、ドネペジルやガラントミンとは異なり、軽度なACh遊離増加作用とムスカリンM₁受容体機能増強作用により、PPI障害を改善することを発見した。リバスチグミンのムスカリンM₁受容体機能増強作用には、BuChE阻害を介したメカニズムが関与する可能性を示し、BuChE阻害作用の治療的意義の一端を見出した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (東野 功典)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 橋下 均
	副 査 教授 田熊 一敏
	副 査 教授 上島 悦子

論文審査の結果の要旨

「アルツハイマー病治療薬リバスチグミンの神経薬理学的プロファイルに関する研究」と題する論文において学位申請者は、リバスチグミンが示すプレパルス抑制(PPI)障害の改善作用の解析から、リバスチグミンの新たな作用機序の可能性を見出した。この研究は、認知機能障害の治療薬に関する独自の知見を示すものと考えられる。

以下、本学位論文で発表された研究成果とその評価を示す。

リバスチグミンは、他のAChE阻害薬と異なり、AChEに加えてブチリルコリンエステラーゼ(BuChE)も強く阻害する特徴をもつ。しかし、感覚情報処理機能の指標となるPPIへのリバスチグミンの作用等については、まだ十分に明らかにされていない。本論文では、リバスチグミンの薬理学的プロファイルを明らかにすることを目的に、種々のPPI障害モデルマウスに対するリバスチグミンの作用を検討し、その作用メカニズムを解析した。さらに、リバスチグミンによるBuChE阻害作用の働きについて、選択的BuChE阻害薬を用いた解析を加え、以下のことを明らかにした。

1. リバスチグミンは、アポモルヒネの投与あるいは長期隔離飼育によるPPI障害を改善した。またその作用機序として、ムスカリンM₁受容体の関与を示唆する結果を得た。
2. リバスチグミンは、ガラタミンやドネペジルと異なり、軽度のACh遊離の増加作用とムスカリンM₁受容体機能の増強作用により、PPI障害を改善すると考えられた。
3. 選択的BuChE阻害薬は、リバスチグミンと同程度の軽度のACh遊離の増加作用を示し、アポモルヒネ誘発PPI障害を改善し、ムスカリンM₁受容体機能の増強作用も示すものと考えられた。

以上より、リバスチグミンのPPI障害改善作用の解析から、ムスカリンM₁受容体機能増強作用という、従来のアルツハイマー病治療薬の薬理学的プロファイルとは異なるリバスチグミンの作用を見出した。本学位論文は、リバスチグミンによる認知機能障害の改善におけるムスカリンM₁受容体やBuChEの関与の可能性を見出し、同障害の治療機構に関する有意義な知見を与えるものであることから、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。