

## 喫煙と神経疾患

中村 重信\*

### はじめに

喫煙—とりわけニコチンは神経伝達機構と深く関わりを持つため、神経疾患の治療や予防に役立つ可能性があり、最近重要な課題となって来ている。いままで、根治的な治療法がなかったアルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経難病とニコチンや喫煙との関係について画期的な研究が行われている。

これを契機として、喫煙と神経疾患が治療や予防の面から熱心に研究されている。本分野の研究グループでは、喫煙やニコチンと神経疾患との関係を基礎および臨床の両面から研究するものが主体となった。対象とする疾患は AD や PD あるいは運動ニューロン疾患 (MND) などの神経変性疾患のほか、うつ病、統合失調症、脳血管障害、嗅覚異常、筋疾患など多岐の神経疾患に対する喫煙やニコチンの影響が検討された。

そこで、喫煙科学研究財団が助成したこの分野における研究をとりあげて、そのアプローチとこれまでの成果をまとめることにする (図-1、表-1)。

### 喫煙・ニコチンとパーキンソン病

PD では黒質に存在するドパミン含有細胞が脱落して、振戦・固縮・無動・姿勢反射障害が起こる。ドパミン低下を補うため、その前駆体である L-ドーパやドパミン受容体刺激薬、分解阻害薬が治療薬として投与されているが、根本的治療法はまだない。

一方、PD の発症機序は遺伝性パーキンソニズムの遺伝子が同定され、それらを手掛りにして、

解明されはじめている。これら基礎的成果に基づき、神経伝達の促進と神経細胞の保護という治療戦略が練られている。その一翼を担うのが喫煙やニコチンを介する治療・予防法である。

下濱らは  $\beta$ -アミロイド蛋白やグルタミン酸による神経細胞死がニコチンにより抑制されることを明らかにし、その機序を検討したが、トピックスの中で詳しく述べられるので省略する。中島らは分化した PC12 細胞では神経成長因子 (NGF) 除去後 2 日以内にアポトーシスと思われる細胞死を観察した。アミロイド蛋白前駆体 (APP) mRNA 量、細胞内 APP 蛋白量がともに NGF 除去 48 時間後に増加することを示した。

中村ら<sup>1)</sup>はニコチンの PC12 細胞の生存維持機構について検討した。NGF を除去しても、ニコチンは PC12 細胞の生存を保護する。また、NGF はニコチン性受容体 (nAChR) サブユニットのうち、 $\alpha 7$  や  $\beta 4$  を増量させる。ニコチン投与による  $\alpha 7$  の増加は PD の予防や進行抑制にニコチンが役立つ可能性を示唆した。

ニコチンなどの負荷による PD の症状変化が検討された。辻らは新しい動作記憶の検査法を開発して、ニコチン負荷による動作記憶の変化を観察した。PD では動作記憶障害が確認されたが、ニコチンによる改善はみられなかった。金澤らは抗 PD 作用のある抗てんかん薬ゾニサミドがチロシン水酸化酵素の蛋白量、mRNA 量を増加させるが、ニコチンは影響しないことを明らかにした。中村ら<sup>2)</sup>は若年発症の PD 患者にニコチン・ガムを投与し、その症状を UPDRS と誘発脳波にて検討し、喫煙歴のある患者で症状が改善することを明らかにした。PD の症状改善や予防にニコチンや喫煙が効果を発揮する可能性があ

\*広島大学名誉教授

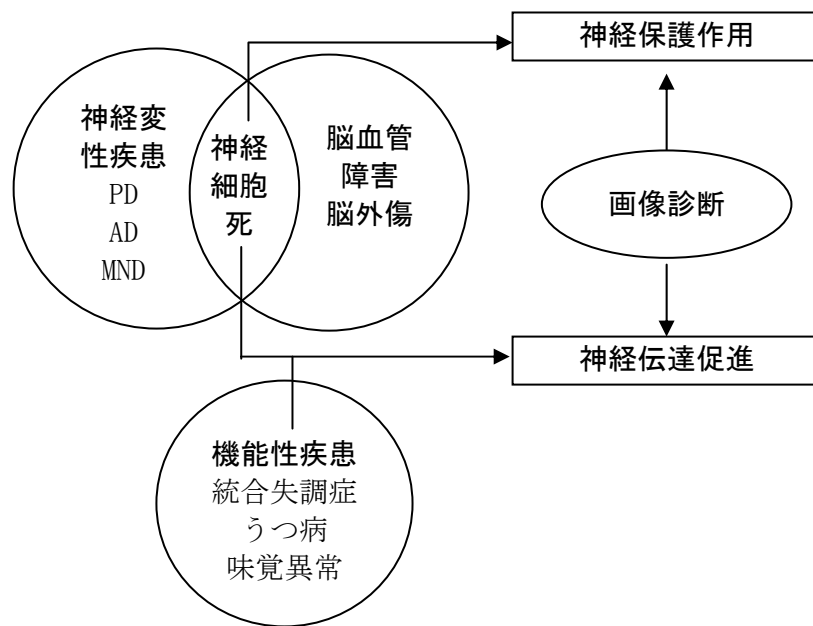


図-1 神経疾患に対する喫煙やニコチンを介する治療法

る。

### アルツハイマー病と認知機能

AD は高齢で発病し、記憶障害を中心に、認知機能障害や行動・心理症状が現れる。脳内には老人斑や原線維変化がみられ、神経細胞が減少する。マイネルト基底核の障害のためアセチルコリン合成が低下する。そのため、アセチルコリン分解酵素阻害薬ドネペジルが投与されているが、根本的治療法はない。

最近、AD などの認知機能障害に対するニコチンの効果が検討されている。辻らは AD 患者に nAChR を刺激するメクロフェノキサートを投与し、記銘力が一部改善することを発見した。金澤らは常用量の喫煙による記憶、計算、遂行機能を検討したが、効果はなかった。辻らも喫煙の単純加算、WAIS-R の符号問題への影響を検討したが、喫煙の効果は認められなかった。

三森らは近赤外スペクトロスコピー (NIRS) を用いて、各種課題により脳活動の賦活された状態を脳血流の変化として観察した。言語流暢性課題にて前頭前野でヘモグロビン (Hb) 濃度が上昇した。ニコチンパッチ負荷により認知症患者前頭葉の Hb 濃度が上昇した。NIRS による

結果は機能的 MRI の結果とも一致し、NIRS の有用性を裏付けるものである。

AD に対するニコチンの効果が培養細胞など試験管内実験で検討されている。下濱らは  $\beta$ -アミロイド蛋白やグルタミン酸添加後の神経細胞死をニコチンが抑制し、その機序を明らかにしたが、トピックスの中で詳しく述べられるので省略する。鬼頭らはニコチンやエストロゲン投与による海馬培養神経細胞や発生途上の神経組織に対する影響を検討したが、トピックスの中で詳しく述べられるので省略する。

新田ら<sup>3)</sup>はたばこの煙や葉に含まれるカテコール化合物 4-メチルカテコール (4MC) により海馬培養神経細胞の細胞死を抑制し、神経栄養因子が産生されることを明らかにした。4MC は細胞内シグナル伝達を細胞内 FK506 受容体の産生誘導を介し、神経栄養因子を増加して、神経保護作用を示す。AD への応用が期待される。

池内らはトニカマイシンによる PC12 細胞生存率低下をニコチンが抑制し、GRP78 発現減少を明らかにした。YFP が GRP78 を誘導し、ユビキチン化を起こすことより、トニカマイシン添加時の特異な異常構造タンパク質の処理能力をニコチンが増強させることを示唆した。

表-1 喫煙科学研究財団の研究助成を受けた代表研究者と課題名

研究者名	期間	課題名
中村重信	1992-1997	アルツハイマー病におけるニコチン性アセチルコリン受容体の変化
	1998-2002	ニコチン性受容体を介する老年神経疾患の予防・治療
三森康世	2003-2005	痴呆患者におけるニコチン負荷の認知機能に及ぼす影響
仙波純一	1994-1997	うつ病ラットの視床下部-下垂体-副腎軸異常とニコチン
辻 省次	1995-1997	ニコチン性アセチルコリン受容体を介した神経疾患の治療
	1998-2002	動作記憶に対するニコチンの効果
	2003-2005	非禁煙条件下における喫煙の認知課題におよぼす効果
中島 修	1995-1997	$\beta$ タンパク産生に及ぼす喫煙 (ニコチン) の影響の検討
山浦 晶	1995-1998	実験的損傷脳におよぼす喫煙の影響について
金澤一郎	1995-1999	喫煙の認知機能におよぼす急性効果
原 敏彦	2000-2002	脳内モノアミン受容体に対するニコチンの作用
	1995-1999	PET によるニコチンおよびメカミラミン脳内分布比較研究
木村 淳	2000-2002	PET 用トレーサー <sup>11</sup> C-ニコチンおよび <sup>11</sup> C-WAY100635 による知的機能局在
	1995-1999	アルツハイマー病のニューロン変性に対するニコチンの作用
下濱 俊	2000-2002	ニコチン受容体刺激による神経保護作用とその分子機構
	2003-2005	ニコチンによる神経機能保護効果とその作用機序の解明
	1996-1999	ニューロンにおけるニコチン-エストロゲン機能相関に関する研究
鬼頭昭三	1999-2001	何故、ニコチンは海馬ニューロンに対して有利に働くか?
	2003-2005	海馬細胞の発生、可塑性に与えるニコチンの影響
	1997-2001	喫煙と進行性筋ジストロフィーの突然変異による発症の関連
川村 潤	2000-2002	神経機能維持・再生に対する喫煙の影響
橋本信夫	2003-2005	ES 細胞の神経系への分化、移植後生着におけるニコチンの作用
	2001-2004	たばこ成分中のカテコール化合物の神経栄養因子促進と神経保護作用
新田淳美	2005-	たばこ煙、タバコ葉成分中のカテコール骨格化合物の神経機能におよぼす影響
	2002-2004	中枢神経疾患に関わる nAChR 遺伝子の一塩基多型解析
小西淳二	2002-2004	脳内ニコチン作動性アセチルコリン受容体に対する喫煙の影響
石丸 正	2003-2005	喫煙が嗅覚に及ぼす影響
池内敏彦	2004-	神経系における小胞体ストレスとニコチンの保護作用
土肥敏博	2004-	脊髄痛覚伝導制御における $\alpha 7$ 型 nAChR の役割
河 和善	2005-	ニコチンによる中枢神経シナプス伝達の活性化とその意義の解明
間賀田泰寛	2005-2005	nAChR $\alpha 7$ サブタイプイメージング薬剤の開発

AD の予防・治療や認知機能の改善については、近年多くの研究が進み、nAChR を異所性に刺激するガラントミンなどの薬物の治験も進められ、欧米ではすでに市販されている。とくに、ニコチンによる AD の予防効果は重要な課題であるため、2006 年度より喫煙科学研究財団でも二つの特定研究が進められている。それらの研究が将来、社会に還元されることを切に望んでいる。

### 脳血管障害・外傷

喫煙は脳血管障害の危険因子とされているが、脳血管障害や外傷の治療を目的とした、ニコチンの有用性も検討されている。橋本らはマ

ウス局所脳虚血モデルの神経細胞死に対するニコチンの影響を検討した。中大脳動脈結紮により虚血を起こした後、ニコチンを投与すると、細胞死が減少した。しかし、試験管内の低酸素下実験では、ニコチンは神経細胞死を増強させた。ES 細胞を神経系に分化させた神経幹細胞を虚血モデルマウスに移植すると生着するが、ニコチンは生着を阻害した。

木村郁子らは培養ウシ・ブタ大脳皮質毛細血管内皮細胞をニコチンで刺激した。MAP キナーゼが活性化され、増殖活性が増加した。

河らは延髄最後野ニューロンでニコチンのシナプス伝達促進の動態や機序を明らかにした。幼若ラット脳幹の切片で、パッチ電極によ

りシナプス後電流を計測した。最後野ニューロンの抑制シナプスは大部分 GABA 系であり、ニコチンはシナプス伝達を促進した。フグ毒阻害より、nAChR 活性化が Ca 濃度上昇を介して自律神経系-脳血流を調節する可能性がある。

山浦らは実験的脳損傷に対する喫煙の影響を検討した。外傷を加えたラット・ニコチン投与群では rotarod と beam walking は改善傾向を示したが、学習障害は悪化する傾向を示した。

脳血管障害や頭部外傷は非常に多い疾患であり、その対応が重要な課題である。上記の研究より、喫煙やニコチンとの関係が研究されてきたが、さらに検討を進展させる必要がある。

### うつ病・統合失調症

うつ病や統合失調症は神経変性疾患と異なり、機能的な精神疾患である。仙波ららうつ病とニコチンの関係を研究したが、トピックスの中で詳しく述べられるので省略する。木村郁子らは統合失調症に関わるニコチン  $\alpha 7$  受容体遺伝子の一塩基多型を発見した。CHRNA7 のエクソン 10 でグリシン→セリンの置換を認めたが、発症との関係はさらに検討する必要がある。

### 疼痛と嗅覚障害

アロディニアは耐え難い痛みで、様々の疼痛抑制法が試みられている。土肥らは脊髄 nAChR の疼痛制御の機序をラット脛骨神経切断にて生じたアロディニアの逃避閾値より検討した。髄腔内  $\alpha 4\beta 2$  受容体拮抗薬及び  $\alpha 7$  受容体拮抗薬投与がアロディニアを抑制し、グリシン拮抗薬により消失した。機械的アロディニア動物の脊髄レベルでニコチンは  $\alpha 4\beta 2$  や  $\alpha 7$  nAChR 活性化によりグリシン抑制系を賦活して、神経因性疼痛の伝達制御に関与すると考えられる。

石丸らは喫煙が嗅覚を低下させる機序について、ブリンクマン指数 (BI) や嗅覚識別検査 (CC-SIT) を調べた。正常者557名の喫煙歴、鼻疾患、BI、CC-SIT、尿中ニコチン濃度を検討した。加齢によって CC-SIT スコアは有意に低下した。尿中ニコチン濃度と CC-SIT との間には

相関はなかった。喫煙により嗅覚は若年者で低下するが、老化の影響を考慮する必要がある。

### 喫煙と筋疾患

筋疾患に及ぼす喫煙の影響はほとんど知られていない。川村らは喫煙とデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の突然変異発生との関連を検討した。その結果、孤発性 DMD の母親の喫煙歴がジストロフィン微小変異の発生と関連する可能性は少ないと考えられる。

### 喫煙やニコチンと画像診断

神経疾患の画像診断は障害部位の同定に利用されるが、諸種神経機能の障害の程度や治療方針決定にも有用である。nAChR の画像化は機能障害度評価や治療薬開発にも大切である。

原らは PET による脳内 nAChR の画像化を検討した。 $^{11}\text{C}$ -methyl-WAY100635 を用いた PET にて海馬の描出に成功した。 $^{11}\text{C}$  や  $^{18}\text{F}$ -コリンが脳腫瘍の局所診断や悪性度診断に有力な手段となる可能性があることを明らかにした。

小西と佐治ら<sup>4)</sup>は 5IA-85380 による脳内 nAChR の画像化に成功したが、トピックスの中で詳しく述べられるので省略する。

間賀田らは統合失調症における nAChR 異常を検討するため、 $\alpha 7$  nAChR サブタイプを画像化するための物質を開発した。1-aza-bicyclo[2, 2, 2]oct-3yl エステルは nAChR に親和性が高く、本物質による nAChR の画像化を進めている。今後、喫煙の影響や薬効評価の検討が望まれる。

### 今後の研究の進め方

わが国の喫煙科学研究財団による研究助成は世界規模での禁煙キャンペーンの中で行われている現状を考慮すると、国際的視野からも非常にユニークなものである。助成された研究費によって達成された研究の内容も世界的なレベルのものが多い。

その意味からも、高く評価されるべき研究財団であり、財団やその運営に携わられている方々には謝意を表したい。ただ、これら困難な

事情を十分理解した上で、財団から受けた助成をより有効に、組織化した研究により社会のために役立たせる一層の努力が必要であろう。

今後の努力方針として第1に、研究グループ間の情報交換が必要と考えられる。本「喫煙と神経系」グループでは、喫煙やニコチンによる臨床的アプローチの可能性を検討している。

しかし、このような研究は「喫煙と神経系」のみにおいて行われているだけでなく、「喫煙の生理・薬理」、「喫煙と精神機能・行動」や「喫煙と循環器系」あるいは「特定研究」などのグループでも取り上げられている。

今後、上記の諸グループが有機的な情報や評価の交換を行うことにより、個々に推進されている研究を参考にして、神経患者に有益な予防や治療の手がかりを提供することが望まれる。

第2に類似の研究グループの特徴を鮮明にすることである。「喫煙と神経系」では神経疾患の予防・治療をターゲットとすることが研究の方向性を鮮明にする上で大切と思われる。

第3にこれらの研究を社会にアピールする必要がある。市民公開講座などは効果的であるが、困難な点も多いと思われる。学会や研究会への参加も社会的貢献の手段の一つであろう。

## まとめ

高齢者社会では、神経疾患の対処の重要性が増し、神経疾患の予防・治療法への手段が多方面から模索されている。

「喫煙と神経系」のグループでは喫煙やニコチンが予防や治療の容易でない神経疾患から患者を救済する手掛りを与えるような研究を志向している。ニコチンや喫煙に関する臨床的な治療へのアプローチが将来「喫煙と神経系」を特徴づけるものとなることを強く望む。

## 文献

- 1) Takahashi T, Yamashita H, Nakamura S, Ishiguro H, Nagatsu T, Kawakami H. Effects of nerve growth factor and nicotine on the expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in PC12 cells. *Neurosci Res* 1999; 35: 175-81.
- 2) 加世田ゆみ子、中野葉子 他. 若年発症パーキンソンニズムにおけるニコチンガムの効果. *神経治療* 1998; 15: 395-9.
- 3) Nitta A, Ito M, Fukumitsu H, Ohmiya M et al. 4-Methylcatechol increases brain-derived neurotrophic factor content and mRNA expression in cultured brain cells and in rat brain in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1276-8.
- 4) Mameda M, Ishizu K, Ueda M, Mukai T et al. Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with <sup>123</sup>I-51A SPECT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1458-70.