

ニコチン性受容体を介する神経保護作用

下濱 俊*

はじめに

神経変性疾患のアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床像は、それぞれ認知症、運動障害、筋力低下・筋萎縮と異なるが、疾患特異的的部位選択的なニューロン死、すなわち、アルツハイマー病では大脳皮質・海馬ニューロン、パーキンソン病では中脳黒質のドーパミンニューロン、ALS では脊髄前角運動ニューロンの選択的細胞死が存在し、ニューロンネットワークが破綻するという共通点がある。そして、このニューロンネットワークの破綻こそが臨床像の基盤となっている。各疾患に対する家族性原因遺伝子あるいは異常沈着物形成機序からの病態解明へのアプローチも本質的には疾患特異的なニューロン死及びそれに起因するニューロンネットワーク破綻の原因を解明し、有効な治療法の開発を目指すものである。各神経変性疾患においてその部位選択性の違いはあるにせよ、徐々に確実にニューロンが変性して行くという過程は、ニューロンの変性機序の共通性を示唆するとともに、発症そのものは阻止できなくとも進行を抑制する、異なる神経変性疾患に対する共通の神経保護治療法の可能性を示唆している。本稿では、ニコチン性受容体を介する神経保護作用について我々の研究成果を中心に概説することにする。

アルツハイマー病とニコチン性受容体

アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) は、初老期以降に潜行性に発症し緩徐に進行す

る認知症疾患である。記銘力障害、思考、判断力の低下など認知機能障害を中核とする。ニューロトランスミッターの研究が盛んに行われるようになった 1970 年代後半に AD 大脳皮質において正常対照群に比して acetylcholine (ACh) 合成酵素である 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³⁾、AD における ACh 作動性神経の障害は確固たる地位を得るに至った。

ACh 系が知的機能に関与しておりその遮断が AD に認められる認知機能障害と類似していることから、AD で ACh 系の障害が脳の中で起こりそのことが臨床症状の原因となっていると考えられる。ACh esterase (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、その他ガラントミン、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。

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。現在では、それぞれの受容体サブタイプが遺伝子レベルで同定され、機能解析されつつある。

AD 剖検脳を用いた検討では ACh 受容体の減少が報告されている。nAChR、mAChR いずれも減

* 京都大学医学部神経内科 (現札幌医科大学医学部神経内科)

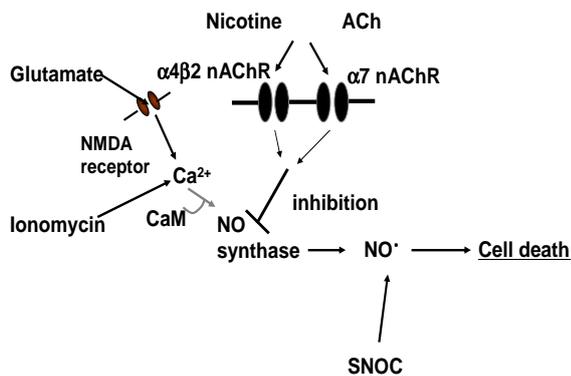


図-1 ネクローシス性細胞死に対するニコチン性受容体を介する神経保護作用機序

少していることが示されている。ADの新皮質および海馬領域では発病初期にnAChRのレベルが大幅に低下しているが、もう一方のmAChRにはあまり変化はないことが一致した見解となっている。このようにACh作動性神経の障害と密接に関連するnAChRの役割の解明が神経変性疾患の治療の手掛かりになると考えられる。また、注目すべきは神経変性疾患でのnAChR減少は、ADに限らずパーキンソン病、レビー小体病にも認められることである。いずれも初期に減少が見られることから、認知症を呈する神経変性疾患の病態にnAChRが重要な役割を有するものと考えられる。

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⁾。

ニコチン性受容体を介する神経保護作用

我々はこれまでに、アセチルコリン、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てきた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⁾。このグルタミン酸誘発神経細胞死（ネクローシス）に対する保護機構を図-1のように考えている。nAChRを介するニコチンの神経保護作用は、グルタミン酸のみではなくカルシウムイオノフォアであるイオノマイシン誘発神経毒性に対しても保護効果を示した。一方、一酸化窒素（NO）ドナーであるSNOC毒性に対してはその保護効果を示さなかった。NO産生抑制にnAChRを介する作用が深く関わっていると考えている。

一方、ニコチンは、ベータアミロイド（Aβ）およびAβ増強グルタミン酸誘発神経細胞死（アポトーシス）に対して保護作用を示した¹¹⁾。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α7 nAChR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α7 nAChRが関与していると考えられる。これに対して、α4β2 nAChRは神経保護効果に寄与するが、Aktのリン酸化がα4β2 nAChR拮抗薬のdihydro-β-erythroidine (DHβE)で抑制されなかったことからPI3K系は関与していない。また、シクロヘキシミドで神経保護効果が抑制されたことから、ニコチン-PI3K-Akt系の下流に蛋白合成を必要とする別の物質の存在が示唆され、その一つがアポトーシス抑制タンパク質であるBcl-2であることが判明した¹²⁾。α7 nAChRを介する神経保護機構を図-2のように考えている。

また、アルツハイマー病治療薬のAChE阻害剤の一つであるガランタミンがAβ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PI3K-Aktの系が関与していることを明らかにしている¹³⁾。ガランタミンは、いわゆるAChE阻害作用以外の機能として、中枢型nAChRやPI3Kカスケードを介

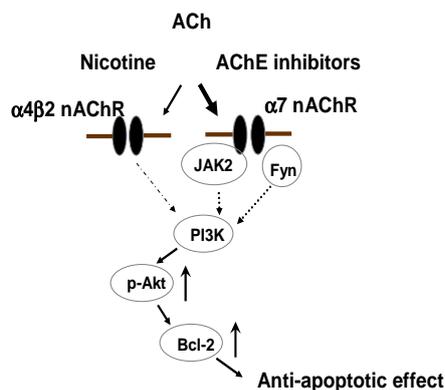


図-2 アポトーシス性細胞死に対するニコチン性受容体を介する神経保護作用機序

して神経保護作用を惹起して、アルツハイマー病に対して治療効果をもたらす可能性がある。この研究成果を基に nAChR を介する神経保護作用が *in vitro* の ALS モデルでも認められること、また、ガランタミンにも神経保護作用があることを明らかにした¹⁴⁾。

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タミンなどの AChE 阻害剤が nAChR を介してグルタミン酸誘発神経細胞死や Aβ 誘発神経細胞死に対して神経保護効果を示すことが明らかにされた。その作用機序として、ネクロシスに対する nAChR を介した NO の産生抑制作用およびアポトーシスに対する PI3K カスケード活性化によるアポトーシス抑制タンパク質である Bcl-2 の増大の関与が示唆された。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 ACh 賦活療法は、認知症の改善のみならず、病期進行の抑制、さらに発症予防へと発展する可能性がある。

謝辞：財団法人喫煙科学研究財団からの研究助成に感謝の意を表します。

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* 1976; 99: 459-96.
- 2) Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
- 3) Geula C, Mesulam MM. Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1996; 6: 165-77.
- 4) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-45.
- 5) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M et al. Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. *J Neurochem* 1986; 46: 288-93.
- 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 - Nicotinic APL (allosterically potentiating ligand) による神経保護作用とガランタミン. *老年精神医学雑誌* 2004; 15: 1077-90.
- 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* 1994; 644: 181-7.
- 8) Kihara T, Shimohama S, Urushitani M, Sawada H et al. Stimulation of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors inhibits beta-amyloid toxicity. *Brain Res* 1998; 792: 331-4.
- 9) Shimohama S, Akaike A, Kimura J. Nicotine-induced protection against glutamate cytotoxicity. Nicotinic cholinergic receptor-mediated inhibition of nitric oxide formation. *Ann NY Acad Sci* 1996; 777: 356-61.
- 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* 1998; 779: 359-63.
- 11) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J et al. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol* 1997; 42: 159-63.
- 12) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Honda K et al. α7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a β-amyloid-induced neurotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276: 13541-6.
- 13) Kihara T, Sawada H, Nakamizo T, Kanki R et al. Galantamine modulates nicotinic receptor and blocks αβ-enhanced glutamate toxicity.

Biochem Biophys Res Commun 2004; 325: 976-82.

- 14) Nakamizo T, Kawamata J, Yamashita H, Kanki R et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors protects motor neurons. Biochem Biophys Res Commun 2005; 330: 1285-9.