

＜シンポジウム (2)-1-1＞病態仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望

コリン仮説に基づく AD 治療法開発の現状と展望

下濱 俊¹⁾

要旨：1970年代後半からの神経伝達物質の研究によりアセチルコリン（ACh）作動性神経系の障害がアルツハイマー病（AD）における認知症発現の主因であるとするコリン仮説が提唱された。その仮説に基づき ACh の分解を抑制しシナプス間隙の ACh 濃度を上昇させる目的で開発されたのが ACh 分解酵素阻害薬（ChEI）である。ChEI としてドネペジルに加え 2011 年からガランタミンとリバスチグミンが AD 治療薬として本邦でも承認された。ChEI には symptomatic effect だけでなく、神経細胞保護や β 沈着抑制など AD の病態そのものに作用する disease modifier としての作用が明らかにされている。

（臨床神経 2013;53:1036-1038）

Key words：アルツハイマー病，コリンエステラーゼ阻害薬，ドネペジル，ガランタミン，リバスチグミン

コリン仮説に基づく治療薬開発の経緯

1970年代後半に神経伝達物質の研究が盛んにおこなわれるようになり、AD 脳大脳皮質で正常対照群と比較してアセチルコリン（ACh）合成酵素のコリンアセチルトランスフェラーゼ（choline acetyltransferase; ChAT）活性や ACh 分解酵素のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性が低下していることが発見され、さらに、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た¹⁾²⁾。また、前脳基底部に神経細胞群を有し、大脳新皮質や海馬に投射する ACh 作動性神経経路が知られているが、AD 脳前脳基底部で ACh 作動性神経細胞の顕著な脱落がみとめられることが報告された³⁾。ACh はムスカリン性 ACh 受容体（mAChR）とニコチン性 ACh 受容体（nAChR）に結合するが、AD において顕著な nAChR 数の減少も報告された⁴⁾。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 を活性化されると 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放出が促進されることが示されている⁵⁾。

薬理学的研究で AChE 阻害薬やニコチンにより脳内 ACh 系神経伝達が促進され、アトロピンやスコポラミンによる脳内 ACh 系神経伝達の遮断により学習や記憶行動が抑制されることが示された。これらのことから、ACh 作動性神経系の障害が AD の主要な病態の一つとするコリン仮説が提唱された⁵⁾。

AChE 阻害薬は、ACh の分解を抑制しシナプス間隙の ACh 濃度を上昇させる作用があり、これにより ACh 神経系の伝達を促進し記憶障害などの AD の認知症症状を改善すると考えられている。現在、世界的に広く臨床応用されている AChE

阻害薬はドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンである。本邦では 10 年以上ドネペジルしか使用できなかったが、2011 年よりガランタミンおよびリバスチグミンも使用可能となった⁶⁾。

各 ChE 阻害薬の薬理作用の違い

ドネペジルは、わが国で最初に AD に対する抗認知症薬として認可された AChE 阻害薬である。中枢神経への移行が高く、末梢組織での AChE 阻害作用による副作用の少ないのが特徴である。

リバスチグミンは ACh 分解酵素である AChE とブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）の両者を阻害する作用を持っている。AD の進行にともない神経細胞の脱落がおり AChE 活性は低下するが、グリアにも発現する BuChE 活性は増加しており、リバスチグミンの BuChE 阻害作用によりシナプス間隙の ACh 濃度が一層増加することが推測される。パッチ剤は経口剤にみられるような血中濃度の急激な上昇がなく、消化器症状の認容性やコンプライアンスの向上が期待できる。

ガランタミンは、AChE 阻害作用に加えて nAChR 受容体のアロステリックモジュレーター（APL）として作用し、nAChR の機能を亢進させることが推定される。シナプス前の nAChR に作用することにより ACh のみならず種々の神経伝達物質の遊離を促進することにより認知機能障害や行動異常・精神症状への効果が期待される。

このように、各 ChE 阻害薬は AChE 阻害作用という共通点はあるがその阻害様式や強度に違いがあり、また、BuChE 阻害作用や nAChR へのアロステリック作用に違いがある。

¹⁾ 札幌医科大学医学部神経内科学講座〔〒 060-8543 北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目 291〕
（受付日：2013 年 5 月 30 日）

AD 治療のアルゴリズムである ChE 阻害剤で効果が不十分なばあいには他の ChE 阻害剤に変更する根拠の一つである⁵⁾⁶⁾.

ChE 阻害薬の病態修飾作用

神経保護作用

ニコチンおよび ChE 阻害薬がグルタミン酸誘発神経毒性が（ネクロシス）に対して保護効果を示し、その分子機序として nAChR を介した一酸化窒素（NO）産生酵素活性の抑制作用が考えられ、また、A β および A β 増強グルタミン酸誘発神経細胞死（アポトーシス）に対しても保護作用を示し、その作用機序として α 7nAChR-PI3K-Akt 系の活性化によるアポトーシス抑制タンパク質である Bcl-2 の増加がおこることが示されている⁷⁾⁸⁾.

A β 産生抑制作用

初代培養ラット大脳皮質神経細胞にニコチンおよび ChE 阻害薬を処置すると、アミロイド前駆タンパク質（ β -amyloid precursor protein; APP）の α 切断が活性化し、培養上清中の APP α が増加し、A β 濃度が減少することが示された。

nAChR を介するミクログリアの AA 貪食促進作用

AD 脳の老人斑のミクログリアには α 7nAChR が発現している。初代培養ミクログリアは A β を貪食するが、その貪食作用はニコチンにより促進された。nAChR の APL 作用を有するガラントミンは、初代培養ミクログリアの A β 貪食能を促進した。さらに、脳内に A β が蓄積するよう遺伝子操作されたマウスに対しガラントミンを長期間投与すると A β 沈着が減少し、認知・記憶機能が改善した。ミクログリアに発現する nAChR が新たな AD 治療薬の標的となりえる可能性がある⁹⁾。

成体ラット海馬神経新生におけるコリン作動性神経系の関与

ドネペジルによる mAChR の活性化が CREB リン酸化のシグナル伝達経路を介して新生細胞の生存にかかわっていること、一方、神経幹・前駆細胞の増殖、神経細胞への分化には関与しないことが報告されている¹⁰⁾。

コリン仮説に基づく AD 治療法開発の今後の課題と展望

今後、中枢への移行が良く末梢での副作用の少ない新たな ChE 阻害薬や nAChR 作動薬の開発や前脳基底部のコリン作動性神経細胞の神経変性を抑制する方法の開発が期待される。これらの薬剤は症状改善をもたらす symptomatic treatment としての作用だけでなく、病態そのものに作用して病気の進行抑制、病態の改善をもたらす disease modifier としての作用の可能性を示す研究結果が報告されており、アミロイドカスケードに作用する新規の AD に対する治療薬が登場した後も ChE 阻害薬は長く利用され続けるものと考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体講演料：武田薬品株式会社、第一三共株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

文 献

- 1) Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
- 2) Bowen DM, Smith CB, White P, et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976;99:459-496.
- 3) Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-126.
- 4) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, et al. Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. *J Neurochem* 1986;46:288-293.
- 5) 下濱 俊. アルツハイマー病の治療—現状と解決すべき諸問題. *日本薬理会誌* 2008;131:351-356.
- 6) 下濱 俊. 認知症治療薬の新たな展開. *Annual Review 2012 神経*. 中外医学社：2012. pp. 75-84
- 7) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, et al. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol* 1997;42:159-163.
- 8) Kihara T, Shimohama S, Sawada H, et al. alpha 7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a beta-amyloid-induced neurotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276:13541-13546.
- 9) Takata K, Kitamura Y, Saeki M, et al. Galantamine-induced amyloid- β clearance mediated via stimulation of microglial nicotinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem* 2010;285:40180-40191.
- 10) Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T, et al. Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience* 2006;142: 505-514.

Abstract**The development of therapies for Alzheimer's disease based on cholinergic hypothesis-status quo and future directions**Shun Shimohama, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

Numerous approaches have been explored to treat individuals with Alzheimer's disease (AD). General approaches include the following treatment; treatment of cognitive symptoms, slowing decline, delaying onset of disease, and primary prevention. 2011 is the new era for the drug therapy for AD in Japan, because three anti-dementia drugs, galantamine, rivastigmine and memantine, were admitted to use for AD in addition to donepezil. Donepezil, galantamine and rivastigmine has been developed based on cholinergic hypothesis that acetylcholine (ACh) acts a chief neurotransmitter as a cognitive neurotransmitter. Donepezil a specific acetylcholinesterase inhibitor (AChEI). Galantamine acts as an allosteric potentiating ligand of nicotinic acetylcholine receptors in addition to the function of AChEI. Rivastigmine increase acetylcholine in the cholinergic synapse by inhibition of both AChE and butyrylcholinesterase. Recent study shows that these anti-dementia drugs afford symptomatic effect and also act as disease-modifiers which inhibit neuronal death and abnormal amyloid-beta deposition. These effects can slow the rate of decline of the disease. While in the past many of our attempts have been to treat secondary symptoms or improve the cognitive deficits, future attempts are likely to focus on slowing the rate of decline, delaying the onset of appearance, or preventing the disease.

(Clin Neurol 2013;53:1036-1038)

Key words: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitor, donepezil, galantamine, rivastigmine
