

30Q-am03

ニコチン受容体アップレギュレーションによる donepezil の神経保護作用に対する感受性上昇の機序の解析

○高鳥 悠記¹, 久米 利明², 香月 博志², 新留 徹広², 杉本 一郎², 藤井 健志¹, 岡部 進¹, 赤池 昭紀² (¹同志社女大薬, ²京大院薬)

【目的】我々はこれまでに、アルツハイマー病治療薬である donepezil が神経型ニコチン受容体(nAChR)を介して神経保護作用を発現すること、また donepezil 慢性処置(10 μ M, 4 日間)により、nAChR のアップレギュレーションが誘導され、慢性処置無しでは保護作用を発現しない低濃度の donepezil 処置(10 nM, 24 時間)で保護作用が見られるという donepezil の神経保護作用に対する感受性の上昇を報告してきた。今回はこれらの作用機序を明らかにするため、nAChR や phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)経路の細胞内情報伝達経路の関与について検討した。

【方法】胎生 17-19 日齢のラット胎仔より大脳皮質を摘出・単離し、培養を行った。培養 6 日目から 10 日目まで慢性処置を行った。細胞生存率はトリパンブルー除去法を用いて測定した。nAChR タンパク量はウエスタンブロット法で定量した。

【結果および考察】ニコチン受容体アップレギュレーションの機序を明らかにするために donepezil 慢性処置と同時に nAChR 拮抗薬または PI3K シグナル経路の阻害薬を処置したところ、nAChR のタンパク量の増加が抑制された。次に donepezil 誘発の神経保護作用への感受性の上昇の機序を明らかにするために、nAChR 拮抗薬または PI3K シグナル経路の阻害薬を同時処置したところ、低濃度の donepezil 処置による神経保護作用は抑制された。

これらの結果から、ドネペジル慢性処置により誘発されるニコチン受容体アップレギュレーションとドネペジルの神経保護作用への感受性上昇において、nAChR や PI3K 経路が重要な役割を果たすことが推定された。