

## 30Q-am02

グルタミン酸による神経細胞死に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の神経保護効果及びその機序

○沈 慧蓮<sup>1</sup>, 木原 武士<sup>1</sup>, 矢澤 佳子<sup>1</sup>, 新留 徹広<sup>1</sup>, 杉本 八郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京大院薬)

**【目的】** グルタミン酸 (Glu) 毒性の虚血障害或いはアルツハイマー病などの神経疾患への関与が示唆されている。そこで、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の Glu 毒性に対する保護効果及びその機構について、Glu 受容体のサブタイプである NMDA 受容体を中心に検証した。**【方法】** 初代培養ラット大脳皮質神経細胞を用い、LDH assay 及び免疫染色により細胞生存を評価した。fura 2-AM を用い、細胞内  $Ca^{2+}$  を測定した。ピオチン化法により細胞表面の受容体を取得し、ウェスタンブロットで検出した。**【結果】** Nicotine (Nic) あるいは donepezil (Dpz) (10  $\mu$ M、48 時間前処置かつ Glu との共処置) は Glu 処置 (30  $\mu$ M、24 時間) による細胞死を抑制した。methyllycaconitine (MLA、1  $\mu$ M) および PP2 (5  $\mu$ M) はこの保護効果に拮抗した。Nic 及び Dpz 処置により Glu 誘発の細胞内  $Ca^{2+}$  上昇も抑制された。Nic 及び Dpz 処置により NMDA 受容体の NR1 サブユニットはリン酸化を受け、MLA あるいは PP2 で抑制された。細胞表面 NR1 は、Nic 及び Dpz 処置により細胞内に取り込まれることを見出した。**【考察】** Nic、Dpz は  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 及び Src キナーゼを介して神経保護効果を示した。この効果は Glu 誘発  $Ca^{2+}$  流入の抑制によるものであり、NMDA 受容体のリン酸化及び細胞表面での受容体減少に起因するものであると考えられた。 $\alpha 7$  nAChR から Src へのシグナルを介して受容体がエンドサイトーシスを受け、結果 Glu 毒性を抑制するという、新規の神経保護機構を明らかとした。