

**AChE 阻害薬によるニューロン保護作用機序****Neuroprotective effects of acetylcholinesterase inhibitors**

木原 武士<sup>1</sup>, 沈 慧蓮<sup>1</sup>, 矢澤 佳子<sup>1</sup>, 下濱 俊<sup>2</sup>, 新留 徹広<sup>1</sup>, 杉本 八郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都大学大学院薬学研究科創薬神経科学分野, <sup>2</sup>札幌医科大学医学部神経内科学)

認知症高齢者の数は増加し続けており、世界中で社会的にも医療経済的にも問題となっている。認知症の半数近くを占めるアルツハイマー病 (AD) の治療薬は、本邦ではコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) のみである。塩酸ドネペジルは、臨床的に認知症の進行を抑制することが示されている。同様の効果が他の AChEI でも報告されている。また、AD 患者で MRI による海馬体積測定を行った結果、塩酸ドネペジル治療群での海馬体積低下率が対照群に比べて抑制されることが示された。つまり、神経細胞脱落が AChEI である塩酸ドネペジル治療により抑制されたと考えられる。ガランタミンでも、脳萎縮の進行が抑制されたとの報告がある。

AD 脳に見られる老人斑を構成するアミロイド タンパク (A $\beta$ ) は、培養細胞において細胞死を誘発する。その機構についてはグルタミン酸受容体の関与も示唆されている。グルタミン酸は過剰に存在すると、NMDA 受容体を刺激、過剰に細胞内に流入したカルシウムイオンが細胞内ホメオスタシスを破綻させ神経細胞死を誘導する。初代培養ラット大脳皮質神経細胞では塩酸ドネペジルおよびガランタミンが A $\beta$  およびグルタミン酸による神経細胞死を抑制する。この効果はニコチン性 ACh 受容体 (nAChR) を介して発現している。7 nAChR 刺激により、細胞生存に関わる Akt キナーゼの活性化型 (リン酸化型) および抗アポトーシスタンパクである Bcl-2 が増加する。AChEI にも同様の細胞生存シグナル増強効果が認められる。

こうした AChEI による神経保護効果を提示し、治療標的としての nAChR について考察・討論したい。