

# 25PB-am092

アルツハイマー病治療薬ガラントミンによる  $\alpha 4$  ニコチン受容体を介した線条体ドパミン遊離作用

○北村 佳久<sup>1</sup>, 肱岡 雅宣<sup>1</sup> (<sup>1</sup>立命館大薬)

【目的】アルツハイマー病治療薬ガラントミンの線条体ドパミン遊離作用について、半側性パーキンソン病モデルラットを用いて解析した。

【方法】8週齢の雄性 Wister ラットの左黒質緻密部に 6-OHDA を微量投与することにより半側性パーキンソン病モデルラットを作成した。その後、ドパミン再取り込み阻害薬ノミフェンシンを投与した後、ガラントミンを投与することでドパミン遊離依存的な旋回運動を誘発した。また、免疫染色および RT-PCR を行い、ニコチン受容体の分布を調べた。

【結果】ラット線条体から精製した total-RNA を用いて RT-PCR を行ったところ、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 7$  および  $\beta 2$  サブユニットの発現が認められた。さらに免疫染色の結果から、 $\alpha 4$  サブユニットが線条体に広汎に発現していることが分かった。反側性パーキンソン病モデルラットにガラントミンを投与したところ、ノミフェンシンを予め投与することで旋回数著しい増加が観察された。 $\alpha 4$  nAChR 遮断薬 DH $\beta$ E の投与により旋回数の抑制が見られた。さらに  $\alpha 4$  nAChR アゴニスト ABT-418 の投与によりガラントミンと同様にノミフェンシン存在下で旋回数を増加させた。

【考察】ラット線条体には  $\alpha 4$  nAChR が発現しており、その染色像からプレシナプスでの発現が示唆された。ガラントミン誘発性の旋回運動はドパミンの放出依存的であり、 $\alpha 4$  型ニコチン受容体刺激がドパミン遊離を促すことが示唆された。