

アルツハイマー型認知症におけるオレキシンの関与とオレキシン受容体拮抗薬の効果の検討

羽田 和弘、大井 義明
(医療生命薬学研究ユニット)

【背景および目的】

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) は健常と認知症との中間の症状であり、MCI が進行することでアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) へと移行する可能性の高い状態であると考えられている。MCI の主な症状は物忘れだが、日常生活への影響はほとんどなく、認知症とは診断できない状態である。主なリスク因子として加齢があげられ、近年、高齢者の増加に伴い患者数が増大している疾患である。病理学的には Amyloid beta (A β) の脳脊髄液内での上昇と脳実質への蓄積がみられ、MCI において適切な予防や治療を行うことで AD の発症を防ぐことや、遅らせることが可能であることが明らかとなってきた。しかし、劇的な効果を示す治療薬や、確固たる治療法が確立されていないことから、新たな側面からのアプローチが求められている。近年、いくつかの臨床試験において MCI および AD 患者脳脊髄液内オレキシン (OX) 濃度の上昇が報告されていることから OX と MCI および AD の関係が示唆されている。しかし、MCI における OX の主な役割、A β の凝集・分解過程における OX の関与については推測の域を出ない。そのため、MCI における OX の関与を明らかにすることは MCI の新規治療法および AD の新規予防法開拓に貢献しうると考える。したがって、本研究の目的は MCI と OX の関係を明らかにすることで、未だ有効な治療薬の存在しない MCI および AD の新たな治療・予防標的を提示することである。

【方法】

① OX 受容体拮抗薬の脳内薬物動態の解明

6 ヶ月齢雄性野生型マウス (WT) 3~5 匹に Suvorexant (Suv) または Lemborexant (Lem) をそれぞれ 30 mg/kg 経口より投与し、Suv では 10、20、30、40、60 分、12、24 時間後に、Lem では 5、10、15、30、60 分、12、24 時間後に眼窩前頭皮質、海馬および視床下部外側野を採取した。採取したサンプルをアセトニトリルにて徐タンパクした後、LC-MS/MS にて薬物濃度を定量した。

② OX 受容体拮抗薬による MCI /AD モデルマウス (App-KI) 認知機能障害の評価

4 ヶ月齢の野生型および App-KI マウスに Control、Suv (30 mg/kg) または Lem (30 mg/kg)

を経口より 1 日 1 回 60 日間投与し、Y-maze 試験により認知機能を評価した。

③ 海馬スライスにおける長期増強 (LTP) に対する OX 受容体拮抗薬慢性投与の影響

上述の Y-maze 試験による認知機能評価後、引き続き Control、Suv (30 mg/kg) または Lem (30 mg/kg) を経口より 1 日 1 回投与し、6~8 カ月齢の WT および App-KI マウスより海馬スライスを作成し、Shaffer 側枝に刺激電極を置いて CA1 領域から fEPSP を記録し、初期の傾きを測定した。高頻度刺激 (100 Hz, 1s) により LTP を誘発した。

【結果と考察】

Suv または Lem の脳内薬物動態解析の結果、眼窩前頭皮質、海馬および視床下部外側野において Suv では 20-40 分後、Lem では 15 分後に高い濃度を示した。また、これら 3 つの脳部位において、24 時間後においても Suv では OX1、2 受容体に対して、Lem で OX2 受容体に対して Ki 値を超える薬物濃度が検出された。本結果より、Suv および Lem は 1 日 1 回 30mg/kg を経口投与することで標的脳部位において薬効を発揮し得る可能性が示唆された。さらに、行動解析の結果、control を処置した WT に比べ、App-KI では認知機能の低下がみられ、Suv または Lem を 1 日 1 回 30mg/kg を 60 日間経口投与することで App-KI でみられた認知機能障害を抑制し得ることが分かった。加えて、WT では Suv、Lem の慢性投与により LTP の増強が見られた。App-KI では control 群で、WT と比較して LTP の増強が見られ、Suv、Lem により抑制された。本結果より Suv および Lem は App-KI で見られる海馬における LTP 増強を抑制し、認知機能障害を抑制している可能性が示唆された。

【今後の研究方針】

今年度は Suv および Lem が MCI/AD モデルマウスでみられる電気生理学的異常および、認知機能障害を抑制し得ることを明らかにした。そのため、今後は Suv および Lem 処置群における神経伝達物質の網羅的解析、神経細胞形態学的解析、脳内 A β の定量およびシグナル解析を行う。また、異なるモデルマウスおよび *in vitro* モデルにおいても同様の結果が得られるかどうかの検証を行う。さらに、OX 神経の活性化及び不活性化が MCI/AD 病態に及ぼす影響を *in vivo* にて評価する。