

脳機能障害の新規治療薬に関する研究 -神経ペプチド GLP-1 の作用解明とアルツハイマー病との関連を中心に-

東京理科大学薬学部 薬理学研究室 岡 淳 一 郎

I. GLP-1 の作用 : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は proglucagon から産生されるペプチドであり、膵臓 α 細胞では glucagon が主に産生され GLP-1 や GLP-2 は約 20% しか産生されないが、腸管 L 細胞や中枢神経系では異なるプロセッシングを受ける結果、glucagon は産生されずに GLP-1 と GLP-2 が主に産生されている。我々は、痴呆症モデルラット、海馬スライス、培養神経細胞を用いた実験から、内在性 GLP-1 は胎児期には神経栄養因子として働いていること、誕生後の海馬では発現が抑制されているが β アミロイド蛋白により発現誘導され、 β アミロイド蛋白の学習記憶障害誘発及び神経細胞死誘発作用を仲介しないしは増悪すること、この相互作用には細胞内 cAMP の増減は関与せず、MAP キナーゼ系が少なくとも一部は関与していることを報告した^{1),2),3)}。一方、薬物として適用する外来性 GLP-1 は、 β アミロイド蛋白による学習障害、神経細胞死、及びシナプス可塑性阻害発現を抑制し、この作用には興奮性伝達物質グルタミン酸の放出促進が関与することを報告したが、詳細な機序は未だ不明である^{4),5)}。このように神経細胞に対してはその作用の解明が進んでいるが、中枢神経系の約 90% を占めるグリア細胞に対しては不明な点が多い。グリア細胞の役割は、従来は神経回路保持や老廃物処理など神経細胞の補助が中心であると考えられてきたが、最近では各種神経伝達物質受容体の存在や、神経回路活動に伴うダイナミックな応答、アルツハイマー病を始めとした各種神経変性疾患に関与していることが報告されており^{6),7)}、グリア細胞に対する GLP-1 の作用を検討することで、グリア細胞を標的とした新薬の開発に貢献できるものと考えられる。

アストロサイト及びミクログリアは炎症性サイトカインやケモカインを遊離し、神経変性疾患の初期過程に関与していることが示唆されている。一方、神経栄養因子や tPA の遊離あるいはミクログリアによる β アミロイド蛋白の貪食などで神経保護作用を示すことも示唆されている。我々は、アストロサイト、ミクログリアの両細胞で GLP-1 受容体の存在を確認し、活性型のミクログリアで GLP-1 の発現を見出した。ミクログリアでは、GLP-1 はヌクレオチド感受性カチオンチャンネルを開口すると共に、形態を静止型のラミファイド型から活性型のアメーバ型に変化させた。障害時に活性型ミクログリアから内在性 GLP-1 が放出され、この GLP-1 がミクログリアを活性化し、これによりさらに放出が促された GLP-1 がアストロサイトや神経細胞にも作用して、神経機能保護あるいは神経障害を示す可能性が考えられる。これを検証するため、GLP-1 受容体の存在が顕著に確認されたアストロサイトを用いて、lipopolysaccharide (LPS) が引き起こす炎症症状に対する GLP-1 の効果について検討した。LPS はアルツハイマー病の初期炎症状態を実験的に誘導する物質として利用されている。培養アストロサイトでは、LPS が誘発する IL-1 β 、IL-6、及び iNOS の mRNA 発現上昇を GLP-1 が抑制した。この GLP-1 の作用には、adenylate cyclase、CREB、PI3K-Akt 経路の活性化が関与することが示唆された⁸⁾。また、短期記憶の指標となる自発的交替行動試験において、LPS 誘発の学習記憶障害が GLP-1 によって抑制され、その抑制効果は培養実験と同様に PI3 kinase 阻害剤、adenylate cyclase 阻害剤によって抑制された。以上の結果、GLP-1 はアストロサイトにおける炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症過程を阻害する作用を示すことが示唆される。

II. GLP-2 の作用 : 同様の実験を行った結果、ラット脳波の海馬 θ 波をコリン作動性神経を介して増加すること、LPS や脳震盪による学習記憶障害を改善すること⁹⁾、セロトニン及びアドレナリン神経系を介して抗うつ作用を示すことが明らかとなった。

III. Neuromedin U (NmU) の作用 : NmU は最初にブタ脊髄から単離され、ヒト、ラット、カエル等でも見出され、下垂体、胃腸管をはじめ広く体内に分布している神経ペプチドである。中枢神経系では摂食や体温調節作用が報告されているが、我々は、LPS や scopolamine による学習記憶障害を改善すること、 β アミロイド蛋白や炎症性サイトカイン IL-1 β による神経細胞死を抑制すること、この神経保護作用はミクログリア活性化抑制やアストロサイトからの神経栄養因子遊離促進などを介していることを見出した¹⁰⁾。

参考文献 : 1) Oka, J.-I., Goto, N. and Kameyama, T. (1999). Glucagon-like peptide-1 modulates neuronal activity in the rat's hippocampus. *Neuroreport* 10 (8), 1643-1646. 2) Oka, J.-I., Suzuki, E., Goto, N. and Kameyama, T. (1999). Endogenous GLP-1 modulates hippocampal activity in β -amyloid protein-treated rats. *Neuroreport* 10 (14), 2961-2964. 3) Oka, J.-I., Suzuki, E. and Kondo, Y. (2000). Endogenous GLP-1 is involved in β -amyloid protein-induced memory impairment and hippocampal neuronal death in rats. *Brain Res.* 878 (1-2), 194-198. 4) Oka J.-I., Suzuki E. and Kondo Y. (1999). Behavioral studies indicate a role for glucagons-like peptide-1 in memory and learning in rat. *Soc. Neurosci. Abstr.* 25, 1862. 5) Iwai T., Kondo Y. and Oka J.-I. (2000). Effects of glucagon-like peptide-1 on LTP in β -amyloid protein (1-42)-treated hippocampal slices. *Soc. Neurosci. Abstr.* 26, 1116. 6) McGeer P.L., Akiyama H., Itagaki .S and McGeer E.G. (1989). Immune response in Alzheimer's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 16, 516-527. 7) Stewart W.F., Kawas C., Corrada M. and Metter E.J. (1997). Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48, 626-632. 8) Iwai, T., Ito, S., Tanimitsu, K. and Oka, J.-I. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1 β production in cultured rat astrocytes. *Neurosci. Res.* (revised). 9) Takagi, N., Motegi, H., Akiyoshi, S., Iwai, T. and Oka, J.-I. (2005). Effects of glucagon-like peptide-2 on concussive brain injury-induced memory impairment. *J. Pharmacol. Sci.* 97 (suppl. I), 161P. 10) Kotani, R., Nakajima, Y., Iwai, T. and Oka, J.-I. (2005). Neuromedin U improves lipopolysaccharide-induced memory impairment in rmice. *J. Pharmacol. Sci.* 97 (suppl. I), 161P.