

アルツハイマー病の 記憶障害改善に道

GABA受容体阻害剤が有効、 マウス実験で確認

2008年8月21日プレスリリース

— どのような実験をしたのですか。

吉池：ヒトでは、遺伝性の若年性アルツハイマー病、老化によるアルツハイマー病のいずれでも、老人斑が見られます。一方、老齢の野生型マウスでは、記憶障害になっても老人斑は見られません。「 β アミロイドの凝集」と「老化」が、それぞれどのようにして記憶障害を引き起こすのかを調べるために、 β アミロイドを過剰発現する若年期のアルツハイマー病モデルマウスと野生型老齢マウスの2種を、若い野生型マウスと比較してみました。

その結果、モデルマウス、野生型老齢マウスの両方で、神経伝達物質GABAの受容体を介した神経活動の抑制機構「GABA抑制」が働き過ぎて、記憶の形成をつかさどる海馬のシナプス可塑性が低下していることを発見しました。さらに、モデルマウスにGABA受容体の働き

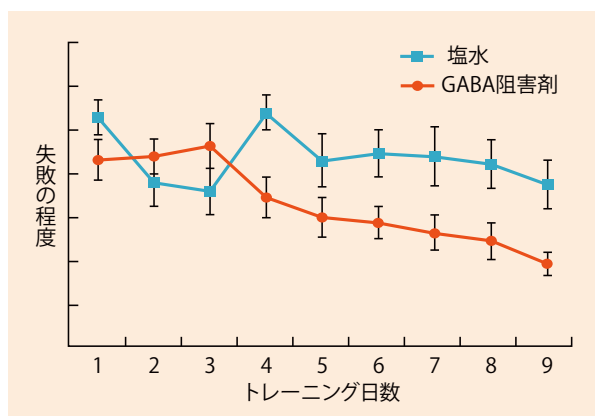


図 モリス水迷路による空間学習・記憶機能の評価

水を張った円形のプール(直径1m)に、マウスがはい上がって水から出られるプラットホームを水面下につくっておく。マウスをプールに入れ、プラットホームの場所を、プールの周りの空間的な物体の配置から学習させる。このトレーニングを9日間程度行った後、プラットホームを取り除き、一定時間内にマウスがどれだけ正確にプラットホームが元あった場所を探すかをテストし、空間記憶機能を評価した。

塩水を投与したモデルマウスは失敗が減らない。一方、GABA阻害剤を投与したモデルマウスは失敗が減って、学習したことが分かる。

アルツハイマー病の脳では、「 β アミロイド」と呼ばれるタンパク質が脳皮質や海馬に凝集して、老人斑を形成する。遺伝性のアルツハイマー病患者では、 β アミロイドの凝集が若年期に起こる。一方、大多数を占める非遺伝性のアルツハイマー病は、老年期に発症することから、脳の老化が最も大きな要因であるともいえる。脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チームは、埼玉大学と協力し、「 β アミロイドの凝集」と「老化」の二つの要因を分離し検討するため、マウスで実験を行った。その結果、この二つの異なる要因がそれぞれ、「GABA抑制」を異常に促進し、記憶障害を引き起こすことが明らかになった。これは、記憶障害を改善する新たな治療方法の可能性を示すものである。この成果について、吉池裕二研究員に話を聞いた。

を妨げる薬剤(阻害剤)を投与すると、記憶障害が改善しました(図)。GABA受容体の阻害剤は老齢マウスの記憶能力を向上させることが、すでに知られています。つまり、GABA抑制の過剰な働きによるシナプス可塑性の低下が、 β アミロイドの凝集と老化による記憶障害に共通する発症機構だったのです。モデルマウスの脳を解析した結果、“GABA受容体以外にも、シナプスのさまざまなタンパク質の量に変化していること”、“投与したGABA受容体の阻害剤がこれらを調整するように働いていること”が明らかとなりました。

— シナプス可塑性とは何ですか。

吉池：シナプスとは、神経細胞間のシグナル伝達にかかわる接合場所のことです。シナプス可塑性とは、神経細胞間でシグナル伝達の効率を長期的に変えることのできる能力のこと。これまで「長期増強(LTP)」と「長期抑圧(LTD)」が知られていました。最近では、「恒常性維持のための可塑性」が注目されています。脳では、複雑な補償機構が働いて脳を守っています。脳の恒常性維持のための可塑性もその一つで、神経細胞が自らの興奮性を周りの神経細胞の活動に応じて制御しようとする調整能力です。ただ、LTPやLTDと異なり、調整には数日間かかります。

— 臨床の現場でどのように応用できるのですか。

吉池：現在検討されている治療戦略は、 β アミロイドの異常凝集を阻害するような予防的なものと、ES細胞から誘導した新しい神経細胞によって失った細胞を補うものが主です。今回の結果は、薬剤によってGABA抑制のような恒常性維持のための可塑性を制御することで、神経ネットワークの異常を調整し記憶障害を改善するという、新たな治療戦略の可能性を示しています。 **R**

● 本研究成果は米国のオンライン科学雑誌『PLoS ONE』(8月21日)に掲載されたほか、毎日新聞・日本経済新聞(8月21日)など多数の新聞に取り上げられた。