

K_{ATP} チャンネル欠損マウスにおける認知・精神機能障害の病態生理学的研究

森口茂樹

東北大学大学院薬学研究科 附属医薬品開発研究センター

【研究の背景】

アルツハイマー病(AD)は、軽度から重度の認知機能障害を主症状とする疾患であり、進行状況に応じて周辺症状である徘徊、暴言、攻撃症状、うつ症状、不安症状などの精神障害の出現が報告されている。日本での認知症の患者数は 462 万人(2012 年度厚生労働省患者調査)と推計されており、約 60%が AD であり患者数は毎年増加している。経済産業省の技術戦略マップ 2010 においても、AD は糖尿病とがんに並ぶ重要疾患に位置付けられ、技術開発の一つの柱は「認知機能維持・回復のための治療」であり、新規作用機序を持つ医薬品の開発を挙げている。具体的には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤など対症療法、セクレターゼ阻害剤やアミロイド β ・タウ免疫療法などの根本治療薬の開発である。現在、AD 治療薬としてアセチルコリン神経系の機能低下に注目したアセチルコリン賦活化作用をもつアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発され、ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミンが承認を受け、また、神経細胞保護効果に注目した NMDA 受容体阻害剤であるメマンチンも同様に承認を受けた。近年 AD のアミロイド β ($A\beta$) 仮説に基づき、 $A\beta$ を標的とした作用機序の医薬品開発が多数進められている(2013 年時点で 60 化合物以上)が、現状ではどれも上市されていない。このことから AD 治療薬の治療満足度・貢献度は共に十分ではなく、患者の QOL 向上を考慮する上で、認知機能改善効果だけでなく周辺症状を改善する新しい作用機序を有する低分子化合物の開発が望まれている。

【目 的】

メマンチンは 2011 年に承認された AD の新薬であり、NMDA 受容体を阻害することにより AD における過剰なグルタミン酸放出によるシナプスの“ノイズ除去”を介して、神経細胞を安定化することを目的とした治療薬である。私達は K_{ATP} チャンネル(Kir6.1/Kir6.2 チャンネル)の過剰発現 Neuro2A(N2A)細胞を用いて、メマンチンが K_{ATP} チャンネルの特異的な阻害薬であるトルブタミドと同様に K_{ATP} チャンネルを抑制し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを電気生理学的解析(Whole-cell patch-clamp 法)およびカルシウムイメージング解析により同定した。この結果は、メマンチンによる K_{ATP} チャンネルの抑制が、細胞膜の閾値上昇を介して細胞内へカルシウムを動員することを示唆している。本申請研究では、K_{ATP} チャンネル欠損マウスを用いて、K_{ATP} チャンネル欠損マウスに出現する認知・精神機能障害に関する病態生理学解析ならびにメマンチン慢性投与による改善効果について検証した。

【方 法】

K_{ATP} チャンネル欠損マウスに出現する認知・精神機能障害に関する病態生理学解析の実施のため、K_{ATP} チャンネル欠損マウスのアイソフォームである Kir6.1/Kir6.2 の遺伝子欠損マウスにおける行動表現型解析を実施した。さらに、行動表現型解析後に、認知・精神機能の標的部位である海馬における細胞内情報伝達機序について検証するため、電気生理学的手法ならびに免疫プロット法を実施した。

【結 果】

K_{ATP} チャンネル欠損マウス(Kir6.1/ Kir6.2 チャンネル欠損マウス)を用いてメマンチンによる認知機能改善効果について検討した。K_{ATP} チャンネル欠損マウスは清野進教授(神戸大学医学部)より供与を受けた。電気生理学的解析により K_{ATP} チャンネル欠損マウスの海馬 CA1 領域の LTP について測定した結果、Kir6.2 チャンネル欠損マウスにおいて野生型と比較して有意な LTP の減弱が確認された。一方、Kir6.1 チャンネル欠損マウスでは野生型と比較して LTP に有意な変化は認められなかった。この結果は、少なくとも Kir6.2 チャンネルは海馬 CA1 領域において記憶学習に必須の分子であることを示唆している。さらに、Kir6.2 チャンネル欠損マウスにおける LTP の減弱は、メマンチンの慢性投与(28 日間)により有意な改善効果は確認できなかった。このことから、Kir6.2 チャンネルは海馬のスパインにおいてメマンチンによる認知機能調節に必須の分子であり、メマンチンによる Kir6.2 チャンネルの抑制は細胞内における CaMKII の賦活化に重要な役割を担うことが示唆される。しかしながら、Kir6.2 チャンネル欠損マウスでは Kir6.2 チャンネルの欠損により認知機能障害が惹起される。この現象は、メマンチンによる K_{ATP} チャンネルの抑制による認知機能改善効果と一致しない。何らかの代償機構が働き、本現象を惹起していると推察されるが、少なくとも Kir6.2 チャンネルは海馬において記憶学習に必須であること、メマンチンの標的部位であることを示している。

【考 察】

私達の研究では、AD 治療薬であるメマンチンの認知機能改善効果(AD 中核症状)に関する新しい脳内機序として K_{ATP} チャンネル抑制効果を提唱した。この発見は、メマンチンが脳インスリンシグナルを賦活化することにより認知機能を改善することから、AD の脳糖尿病仮説について科学的に実証した結果である。また、本申請研究では AD モデルマウスにおいて K_{ATP} チャンネルの発現量の低下が明らかとなった。今後、K_{ATP} チャンネルを標的とした認知機能改善薬の創薬が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

アルツハイマー病創薬事業は多くの製薬企業において苦戦しており、新規の作用機序を有する化合物の開発は不可欠である。本申請研究がアルツハイマー病の新規治療薬の開発につながることを期待される。

【参考・引用文献】

Ryo Inagaki, Shigeki Moriguchi and Kohji Fukunaga: Kir6.1 heterozygous mice exhibit aberrant amygdala-dependent cued fear memory. *Mol. Neurobiol.* in press (2019)