

令和 2 年 4 月 14 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10275

研究課題名(和文) 認知症治療薬はミクログリアを含む脳神経血管機構にどう作用するのか

研究課題名(英文) How anti-Alzheimer's drug affect microglia and neurovascular unit ?

研究代表者

溝口 義人 (Mizoguchi, Yoshito)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：60467892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症(AD)の治療で最も用いられている認知症治療薬ドネペジルには病態そのものを改善する働きはなく、進行するもの忘れに対して対症療法的にしか働かないものと報告されている。しかし、それらの報告は脳内のグリア環境を想定せず、ニューロンにのみ着目した知見による。本研究により、ドネペジルは脳内の免疫担当細胞であるミクログリアに直接働き、ADを発症させる引き金となるアミロイドの貪食能(除去する能力)を増強する働きも持ち合わせている可能性が高いことを初めて報告した(Haraguchi, Mizoguchiら, J Neuroinflammation 2017他)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会は今後も続き多数の認知症高齢者に認知症治療薬が処方されていくと考えられるが認知症治療薬がニューロン以外の細胞に及ぼす作用および細胞内メカニズムについて驚くほど知見が不足しているのが現状である。本研究課題の遂行によりニューロン-グリア-脳血管系の老化を背景とした認知症の病態解明および治療薬開発に繋がる新たな知見を得られる可能性が高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Microglia are resident innate immune cells which release many factors including proinflammatory cytokines when they are activated. As one of underlying mechanisms of Alzheimer's disease (AD), dysregulation of intracellular Ca²⁺ homeostasis has also been proposed as a common cause of neural dysfunction. Donepezil, one of acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, is clinically used for the treatment of AD. The major mechanism of donepezil's effects is to inhibit neuronal AChE activity. We examined whether pretreatment with donepezil affects the intracellular Ca²⁺ mobilization and phagocytic activity in rodent microglial cells. We observed that pretreatment with donepezil promoted phagocytic activity of mouse primary microglial cells. These suggest that donepezil could directly modulate the microglial function in vitro and might favor the shift of microglial cells from a pro-inflammatory to a more neuroprotective phenotype in the rodent brain.

研究分野：精神薬理学

キーワード：ミクログリア アルツハイマー型認知症 認知症治療薬 ドネペジル カルシウム 貪食能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

[認知症高齢者の急増]

アルツハイマー型認知症(以下、AD)は主要な認知症として世界に4680万人の患者が存在し、またわが国では認知症高齢者数は、2025(平成37)年には約700万人、65歳以上の高齢者の約5人に1人に達することが見込まれている(新オレンジプランから引用)。

[認知症の病態仮説]

ADの病態解明はアミロイド(A β)仮説を中心として展開(Hardy & Higgins, Science 1992)し、ニューロンを介した神経回路の変性から、ミクログリアなどグリア系を介した神経炎症の関与が最近注目されている(神経炎症仮説; Ransohoff Science 2016ほか)。また、脳血管性認知症だけではなくADにおいも脳血液関門(BBB)を中心とした血管病変が病態に関与すると注目されている(脳血管性Vascular仮説; Scheltensら, Lancet 2015ほか)。さらに、認知症の細胞内メカニズムとして細胞内カルシウムイオン(Ca $^{2+}$)動態の異常も注目されてきた(Bezprozvanny & Mattson, Trends Neurosci 2008; Berridge J Physiol 2013ほか)。

[認知症治療の現状]

ADの進行を抑制する根本的な治療薬である疾患修飾薬(Disease-modifying drug)が次世代のAD治療薬として期待されているが、現在使用可能な認知症治療薬は4種類の症状改善薬であり、脳内のアセチルコリンを増加させるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬であるドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンの3剤と、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性に対して神経細胞保護作用を有するNMDA受容体拮抗薬メマンチンである。

[認知症治療薬の作用メカニズム]

認知症治療薬がニューロン以外の細胞にどのように作用するのか、研究が進んでいない。とくに、神経炎症に重要なミクログリア、およびミクログリアとともに脳神経血管機構(Neurovascular unit; NVU)を構築する脳血管内皮細胞に対する認知症治療薬の作用について報告がほぼない状態である。

2. 研究の目的

現在ADの治療に使用可能な4種類の認知症治療薬(ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、メマンチン)について、ミクログリアおよび脳血管内皮細胞(BEC)への直接作用を調べる。具体的にはミクログリア異物貪食能のほか、一酸化窒素(NO)産生能、TRPチャネルを介した細胞内Ca $^{2+}$ 動態に着目し、各認知症治療薬の作用および細胞内メカニズムをin vitro実験系で解明して比較する。脳血液関門(BBB)モデルであるミクログリア-BEC共培養系をもちい、A β タンパクで活性化したミクログリアがBBB機能に及ぼす作用、作用メカニズム、および認知症治療薬の効果を検討する。

3. 研究の方法

現在使用可能な認知症治療薬4剤(ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、メマンチン)について、ミクログリアおよび脳血管内皮細胞(BEC)に対する作用と細胞内メカニズムを、貪食能、関連タンパク活性化・動態を主にフローサイトメトリー法(FCM)で、一酸化窒素(NO)産生能をNOイメージング、TRPチャネルを介した細胞内Ca $^{2+}$ 動態をCa $^{2+}$ イメージングを用いて解明する。その後、脳血液関門(BBB)in vitroモデルとして、ミクログリア-BEC共培養系を用い、A β タンパクでミクログリアを活性化させた際のBECの機能変化を内因性のTNFあるいはBDNFの役割に注目して測定し、活性化ミクログリアによるBBB機能変化に対する各認知症治療薬の効果を調べる。

4. 研究成果

報告者らは、認知症治療薬ドネペジルがミクログリア細胞内Ca $^{2+}$ 動態を制御し、ミクログリア活性化を抑制すること、一方で異物(IgG)貪食能を増強することを初めて報告した(Haraguchi, Mizoguchiら, J Neuroinflammation 2017)。ドネペジルは症状改善薬として認知症の進行を遅らせる効果が期待され用いられているが、一方、疾患修飾薬として認知症の進行そのものを抑制する一面も持ち合わせる可能性が示唆された。

さらに報告者らは、ドネペジルはミクログリアの貪食能あるいは機能維持に重要なTREM2およびDAP12の発現を増強し、A β 貪食能を増強することも見出した(SfN 2019他で発表)。ドネペジルはミクログリアの貪食能およびA β の処理に関わる関連タンパク(ネプリライシンなど)の発現を制御することも判明し報告した(投稿準備中。溝口 2019年 第115回日本精神神経学会シンポジウムで発表)。

アルツハイマー型認知症(AD)の治療で最も用いられている認知症治療薬ドネペジルには病態そのものを改善する働きはなく、進行するもの忘れに対して対症療法的にしか働かないものと報告されている。しかし、それらの報告は脳内のグリア環境を想定せず、ニューロンにのみ着目した知見による。本研究により、ドネペジルは脳内の免疫担当細胞であるミクログリアに直接働き、ADを発症させる引き金となるアミロイド β の貪食能(除去する能力)を増強する働きも持ち合わせている可能性が高いことを初めて報告した(Haraguchi, Mizoguchiら, J Neuroinflammation

2017 他)。

高齢化社会は今後も続き、多数の認知症高齢者に認知症治療薬が処方されていくと考えられるが、認知症治療薬がニューロン以外の細胞に及ぼす作用および細胞内メカニズムについて驚くほど知見が不足しているのが現状である。今後もニューロン・グリア・脳血管系の老化を背景とした認知症の病態解明および治療薬開発に繋がる新たな知見が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kunitake Y, Imamura Y, Mizoguchi Y, Matsushima J, Tateishi H, Murakawa T, Nabeta H, Kawashima T, Kojima N, Yamada S, Monji A	4. 巻 in the press
2. 論文標題 Serum oxytocin levels and episodic memory in older people	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology	6. 最初と最後の頁 in the press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0891988720915526.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maruyama S, Boku S, Okazaki S, Kikuyama H, Mizoguchi Y, Monji A, Otsuka I, Sora I, Kanazawa T, Hishimoto A, Yoneda H	4. 巻 in the press
2. 論文標題 ATP and repetitive electric stimulation increases leukemia inhibitory factor expression in astrocytes: A potential role for astrocytes in the action mechanism of ECT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 in the press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12986.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tateishi H, Nishihara M, Kawaguchi A, Matsushima J, Murakawa T, Haraguchi Y, Kunitake Y, Maekawa T, Kato TA, Asami T, Mizoguchi Y, Monji A	4. 巻 15
2. 論文標題 Improvement of frontal lobe dysfunction and white matter integrity by rTMS in treatment-resistant depression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 3079-3087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S228501.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yao H, Mizoguchi Y, Monji A, Yakushiji Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha Y, Hashimoto M	4. 巻 20
2. 論文標題 Low-grade Inflammation is Associated With Apathy Through Deep White Matter Lesions in Community-dwelling Older Adults: The Sefuri Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081905.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aita C, Mizoguchi Y, Yamamoto M, Seguchi Y, Yatsuga C, Nishimura T, Sugimoto Y, Takahashi D, Nishihara R, Ueno T, Nakayama M, Kuroki T, Nabeta H, Imamura Y, Monji A.	4. 巻 273
2. 論文標題 Oxytocin levels and sex differences in autism spectrum disorder with severe intellectual disabilities.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2018.12.139.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizoguchi Y, Oyama JI, Imamura Y, Node K, Monji A.	4. 巻 23
2. 論文標題 The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment on serum levels of proBDNF and mature BDNF in patients with obstructive sleep apnea.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	6. 最初と最後の頁 889-892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11325-018-1761-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi Y*, Mizoguchi Y*, Ohgidani M, Murakawa-Hirachi T, Imamura Y, Nabeta H, Tateishi, Kato TA, Monji A (*Equal author contribution)	4. 巻 14
2. 論文標題 Donepezil suppresses intracellular Ca ²⁺ mobilization through the PI3K pathway in rodent microglia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-017-1033-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S	4. 巻 7
2. 論文標題 Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2016.00676.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizoguchi Y, Monji A	4. 巻 11
2. 論文標題 Microglial intracellular Ca ²⁺ signaling in synaptic development and its alterations in neurodevelopmental disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2017.00069.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kunitake Y, Mizoguchi Y, Sogawa R, Matsushima J, Kato TA, Kawashima T, Monji A	4. 巻 40
2. 論文標題 Effect of Excessive Coffee Consumption on the Clinical Course of a Patient With Bipolar Disorder: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Neuropharmacol	6. 最初と最後の頁 160-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝口義人、門司晃	4. 巻 35
2. 論文標題 その他の認知症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 245-251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝口義人、門司晃	4. 巻 4942
2. 論文標題 うつ病と認知症の共通病態としての神経炎症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 28-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝口義人、門司晃	4. 巻 35
2. 論文標題 血管内皮細胞と精神疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 369-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今村義臣、溝口義人、門司晃	4. 巻 65
2. 論文標題 来世信念と健康 - 愛着のメカニズムからの考察 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 九州精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 溝口義人
2. 発表標題 気分障害の履歴が認知症の新規発症リスクとなる背景メカニズムは何か? 神経炎症における脳神経血管機構 (NVU) の関与に着目したうつ病の病態解明
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口義人
2. 発表標題 うつ病・双極性障害と認知症 うつ病と認知症 - 「炎症」が繋ぐふたつの疾患
3. 学会等名 第14回日本うつ病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizoguchi Y, Haraguchi Y, Murakawa-Hirachi T. Imamura Y, Monji A
2. 発表標題 Donepezil suppresses intracellular Ca ²⁺ mobilization through the PI3K pathway in rodent microglia
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口義人
2. 発表標題 ミクログリアは精神疾患の成り立ちにどのように関与するのか？ うつ病と認知症の共通病態としての神経炎症 - ミクログリアの役割は？ -
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizoguchi Y, Monji A
2. 発表標題 The effects of anti-Alzheimer's drug donepezil on rodent microglial functions
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Mizoguchi Y, Monji A	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Nature Publishing	5. 総ページ数 111-121
3. 書名 TRPC Channels and Brain Inflammation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学医学部 精神医学講座 ホームページ / 研究紹介
<http://saga-psychiatry.kir.jp/research/>
 佐賀大学医学部 精神医学講座
<http://saga-psychiatry.kir.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	門司 晃 (Monji Akira) (00294942)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	