



研究ノート

アストロサイトを標的とした脳機能改善薬の開発

小山 豊*, 松田 敏夫**

Astrocyte as A Target of Neurotrophic Drugs

Key Words : Astrocyte, Neurotrophic Factor, Nerve Re-generation, Stroke

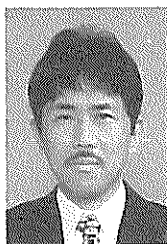
1. はじめに

21世紀に入り、我が国がこれまでにない高齢化社会を迎えることは必至である。高齢者人口の増加に伴い、くも膜下出血や脳血栓などの脳循環疾患罹病者数は更に増加してゆくと考えられ、これら脳疾患に対する予防・治療法の開発は大きな社会的な必要性を有する。これら脳循環疾患の重篤性は単に致死的な疾患というのみでなく、一命を取り留めた場合でも運動や記憶能力に大きな傷害を残し、患者のQOLの低下を免れ得ないところにある。これまでの多くの研究は「神経細胞死を防ぐ薬物」の開発を目指して行われ、グルタミン酸拮抗薬やcaspase阻害薬など、その原形となり得る薬物が見出されている。しかし一方で、脳卒中や神経変性疾患で障害された神経機能を回復させる薬物療法、つまり「傷害後の神経系の再生を促す脳機能改善薬」はその重要性にも関わらず開発されていない。既に神経系再生

機構の研究は、神経成長因子(NGF)を始めとした多くの神経栄養因子類が傷害された神経細胞の突起伸展や再シナプス形成を促すことを明らかにしている。そのため、神経機能を回復させる薬物療法の開発は従来、それらの神経栄養因子類の直後の適応を念願に進められた。しかしこれらタンパク性因子を原形とする薬物は全てが、その動物実験での有効性に関わらず、脳内投与の困難さ、あるいは末梢作用の発生等の理由から臨床応用には至っていない。このような背景のもと我々は、傷害脳において神経栄養因子の主要な産生細胞となるアストログリアに着目し、この細胞を標的とした脳機能改善薬を開発しようとして研究を行っている。本稿では、その新しい創薬ストラテジーについて紹介する。

2. 神経再生過程におけるアストログリアの役割

成熟した動物の中樞神経系においてアストログリアは、神経細胞を取りまくように存在し、血管から脳内への選択的な物質透過や、シナプス部での細胞外イオン濃度調節、神経伝達物質の取込み・代謝など、円滑な神経伝達をサポートする働きを持つ。また神経細胞はその生育に種々の栄養因子による刺激を必要とするが、アストログリアはこれら神経栄養



* Yutaka KOYAMA
1962年3月生
1987年大阪大学大学院・薬学研究科・博士前期課程修了
現在、大阪大学大学院・薬学研究科・複合薬物動態学分野、助教授、薬博、薬理学
TEL 06-6879-8169
FAX 06-6879-8159
E-Mail koyama@phs.osaka-u.ac.jp



** Toshio MATSUDA
1949年10月生
1974年大阪大学大学院・薬学研究科・博士前期課程修了
現在、大阪大学大学院・薬学研究科・複合薬物動態学分野、教授、薬博、薬理学
TEL 06-6879-8161
FAX 06-6879-8159
E-Mail matsuda@phs.osaka-u.ac.jp

表1 活性化アストログリアが発現する分子

| カテゴリー | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 細胞骨格タンパク | GFAP, vimentin, MAP2, β -actin, |
| 細胞接着分子 | ICAM-1, laminin, tanascin, gicerin, CD44, |
| サイトカイン/神経栄養因子 | IFN- γ , IL-1, IL-6, M-CSF, CNTF, aFGF, bFGF, NGF, GDNF, ET-1, |
| 酵素 | COX2, NO synthetase, glutamine synthetase, calpain I, cathepsin D, hemo oxydase, lipocortin-1, |

GFAP, glial acidic fibrillary protein; MAP-2, microtubule associated protein-2; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; M-CSF, macrophage-colony stimulating factor; CNTF, ciliary neurotrophic factor; FGF, fibroblast growth factor; NGF, nerve growth factor; GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor; ET-1, endothelin-1; EGF, epidermal growth factor; COX2, cyclooxygenase-2; HSP27, heat shock protein 27.

因子の産生能を有する。アストログリアの持つ神経栄養因子産生能は、脳病態時に見られる「活性化アストログリア」への表現型の変化に伴い増大する。そして、この活性化アストログリアの産生する神経栄養因子類は、神経細胞の突起伸長や再シナプス形成を促進させ、傷害された神経系の再生を促す⁽¹⁾。しかし一方で活性化アストログリアは、一酸化窒素(NO)やサイトカインなど神経細胞に対して傷害性を示す因子の産生も引き起こす(表1)。従って活性化アストログリアが示すこれらの働きのうち、神経細胞の傷害性に影響すること無く、神経栄養因子の産生能のみを亢進させれば、傷害された神経系の再生をより効果的に導くことが可能である。このアストログリアの持つ神経保護的な働きのみを高める化合物を見出し、能機能改善薬へと応用しようとするのが我々の考えるストラテジーである(図1)。

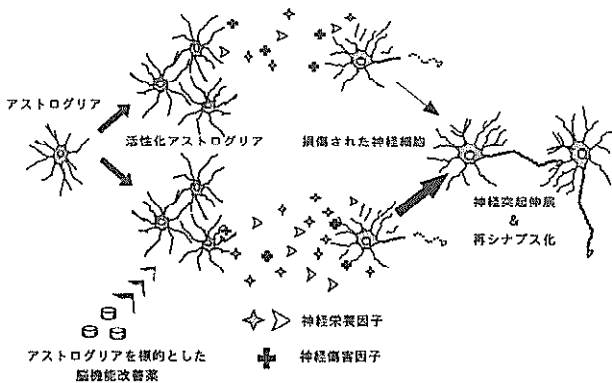


図1 アストログリアを標的とした脳機能改善薬の概念

3. エンドセリンET_B受容体刺激薬によるアストログリア神経栄養因子の産生促進

血管収縮物質であるエンドセリン(ET)は脳損傷によりその含量が増加し、いくつかの神経系の病態生理反応に関わる。アストログリアはETのB型受容体(ET_B受容体)を持ち、この受容体の活性化は、活性化に伴うアストログリアの肥大や過増殖に関与する⁽²⁾。これらの知見に基づき我々は、ET_B受容体の脳機能改善薬の標的分子としての可能性を検討した。ラット培養アストロサイトにおいてET-1はNGF, bFGF, GDNFおよびBDNFのmRNAレベル(図2)⁽³⁾および倍地中への各タンパクの遊離を増加させた。この作用を引き起こす受容体について検討

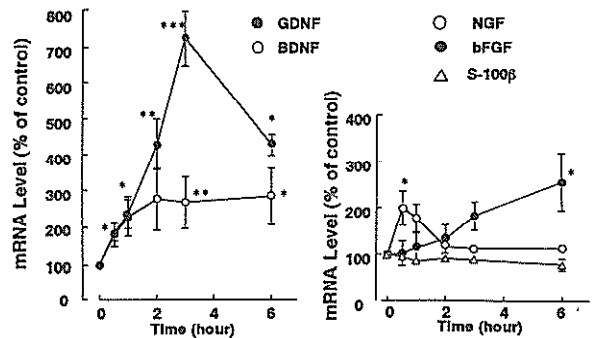


図2 培養アストログリアにおける神経栄養因子産生に対するETの作用

した結果、ET-1の作用はET_B受容体特異的拮抗薬で消失し、この作用がET_B受容体を介したものであることが示された。続いて、ラット脳でのETによる神経栄養因子産生を検討した。ET_B受容体刺激薬Ala-ET-1を、ラット脳室内に特続投与したところ、NGF, GDNFおよびBDNFのmRNAの増加が生じた⁽⁴⁾。アストロサイトのマーカーであるGFAP抗体を用いた組織化学的検討は、神経栄養因子の発現増加が生じた脳部位では、アストロサイトにGDNFおよびBDNF反応性が生じていることを示した。これらの結果は、アストログリアのET_B受容体が、我々の目指す脳機能改善薬の標的分子となり得る可能性を示唆するものである。現在、ET_B受容体刺激薬の神経再生に対する作用を検討している。

4. ま と め

以上、ET_B受容体刺激薬についての我々の結果を紹介したが、これまでも神経変性疾患や精神疾患の治療に用いられている幾つかの薬物の薬理作用と、アストログリアの神経栄養因子産生との関連が論じられている。このように最近になり、薬物標的としてのアストログリアの意義を示す研究が注目されつつある。我々も、ET_B刺激薬の他、傷害モデル動物での神経細胞の脱落を軽減する新規ベンズアミド誘導体およびジメチルアミノベンゾチオフェン誘導体が、培養アストログリアの神経栄養因子産生を高めることを認め、それらの作用機構について解析を行っている。これらの研究から、くも膜下出血や脳血栓などで失われた脳機能を回復させる薬物治療法が、開発されることに期待したい。

参 考 文 献

- 1) 小山 豊. *日薬理誌* 119:135-143.(2002)
- 2) Koyama Y., Takemura M., Fujiki K., Ishikawa N., Shigenaga Y. and Baba A. *Glia*, 26: 268-271.(1999)
- 3) Koyama Y., Tsujikawa K., Matsuda T. and Baba A. *Biochem Biophys Res Commun.*, 303:1101-1105.(2003)
- 4) Koyama Y., Tsujikawa K., Matsuda T. and Baba A. *Eur. J. Neurosci.*, 18:887-894.(2003)

この記事をお読みになり、著者の研究室の訪問見学をご希望の方は、当協会事務局へご連絡ください。

事務局で著者と日程を調整して、おしらせいたします。

申し込み期限：本誌発行から2か月後の月末日

申し込み先：生産技術振興協会 tel 06-6395-4895 E-mail seisan@maple.ocn.ne.jp

必 要 事 項：お名前、ご所属、希望日時(選択の幅をもたせてください)、複数人の場合はそれぞれのお名前、ご所属、代表者の連絡先著者の都合でご希望に沿えない場合もありますので、予めご了承ください。

