

氏 名	お 小 倉 博 雄
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 649 号
学位授与の日付	平 成 13 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	アルツハイマー病治療薬としての piperidine 系 cholinesterase 阻害薬に関する薬理学的研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 藤 公 道	教 授 赤 池 昭 紀	教 授 佐 治 英 郎
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

アルツハイマー病は記憶、認識、判断力などの認知機能の障害を主症状とする進行性の神経変性疾患である。アルツハイマー病患者脳では種々の神経伝達物質系の障害が認められるが、そのなかでもコリン作動性神経の障害が最も顕著で、かつ、広く症例に共通した変化であることが知られている。このことから、acetylcholine の分解酵素である cholinesterase (ChE) を阻害する薬物がアルツハイマー病治療薬として考えられてきた。著者は新規アルツハイマー病治療薬の創製を目指して piperidine 骨格を有する ChE 阻害薬の *in vitro* ならびに行動薬理学的研究を行い、以下の成果を得た。

第 1 章 *In vitro* ChE 阻害活性評価法の検討

Carbamate 類の ChE 阻害薬は *in vivo* で強力な活性を有するにもかかわらず、それを説明するに足る *in vitro* ChE 阻害活性が従来報告されていなかった。著者は carbamate 類阻害薬の活性が測定前の incubation 時間に依存することに着眼し、最大作用を現す測定条件を設定した測定系を確立した。ChE は神経に局在する acetylcholinesterase (AChE) と末梢組織や脳ではグリア細胞に存在する butyrylcholinesterase (BuChE) に分類される。著者は確立した方法を用い、carbamate 類、piperidine 系の阻害薬を含む 6 種の ChE 阻害薬について、それらが本来持っている AChE と BuChE に対する *in vitro* 阻害活性を測定し、*in vivo* の活性を説明しうる阻害活性値を得た。また、piperidine 系 ChE 阻害薬が BuChE に比べ AChE に対し 1000 倍以上の高い選択性を有していることを明らかにした。

第 2 章 中枢コリン作動性神経に対する選択的作用の行動薬理学的評価法の確立

従来末梢および中枢コリン作動性神経に対する作用を同一個体で同時に観察する方法はなかったので、これらを正確かつ簡便に把握しうる薬理評価法を確立するための種々の検討を行った。ChE 阻害薬を静脈内投与 (i. v.) した直後に発現する骨格筋の不随意的な細かい動きである fasciculation (筋線維束性攣縮) と *in vitro* の AChE 阻害活性との関係を 6 種の ChE 阻害薬について検討した結果、明確な相関 ($r=0.979$) を見出した。更に、脳内にはほとんど移行しない ChE 阻害薬 (neostigmine および distigmine) の i. v. でも fasciculation が顕著に発現したことから、fasciculation が末梢性コリン様作用の指標として有用であると推論した。次に末梢投与された ChE 阻害薬で惹起される yawning (あくび) が中枢神経系に作用する抗コリン薬の scopolamine で抑制され、中枢神経系には移行しない methyl-scopolamine の末梢投与では抑制されないことから、これを中枢コリン作動性神経の賦活をとらえる行動指標とした。著者はこの yawning と fasciculation とを同時に同一個体で観察することによって ChE 阻害薬の中枢神経系に対する作用選択性を評価する行動薬理学的方法を確立した。この方法を用いて 7 種の ChE 阻害薬を評価し、donepezil および E2030 が fasciculation の発現に比較し yawning を強力に惹起することから中枢神経系に対して高い選択性を有することを明らかにした。

第 3 章 学習機能に対する行動薬理学的な検討

アルツハイマー病における有効性を予測する目的で、アルツハイマー病患者脳で障害が顕著な大脳皮質および海馬のコリン作動性神経の破壊モデルと、臨床で健忘症を引き起こす scopolamine を用いた動物モデルで、donepezil の効果を行動薬理学的に検討した。著者は donepezil が 0.125~0.5 mg/kg の経口投与で、これらの動物モデルで認められる学習行動の障

害に対し改善作用を示すことを明らかにした。Donepezil のアルツハイマー病を対象にした臨床試験における有効用量はおよそ0.1~0.2 mg/kg (5~10 mg/day) で、本研究での有効用量と近似しており、本研究の動物モデルにおける有効性はdonepezil の臨床有効性を裏付けるものと考えられた。

以上のように著者は、ChE 阻害薬の *in vitro* ChE 阻害活性測定法、およびその末梢あるいは中枢コリン作動性神経系への作用を同一個体で的確かつ簡便に評価できる行動薬理学的方法を確立した。更に、これらの方法により見出されたdonepezil がアルツハイマー病で見られる中枢コリン作動性神経障害の動物モデルにおいて改善作用を有することを明らかにした。本薬物は現在アルツハイマー病治療薬として臨床使用され人類に貢献している。著者が確立した薬理評価系は新規なアルツハイマー病治療薬の創製にも有用と考えられる。

論文審査の結果の要旨

人口の高齢化に伴いアルツハイマー病などの老人性痴呆は大きな社会問題になりつつあり、新規な治療薬の創製が求められている。アルツハイマー病患者脳で最も顕著で且つ高頻度に認められる障害は、大脳におけるコリン作動性神経系機能の低下であることが知られているので、この機能低下を補う acetylcholine 分解酵素 (cholinesterase : ChE) 阻害薬が、アルツハイマー病治療薬になり得るのではないかと考えられてきた。著者は、この可能性を追求するため *in vitro* および行動薬理学的方法に工夫を重ね、piperidine 骨格を有する ChE 阻害薬から新規アルツハイマー病治療薬候補を見いだした。

第1章 *In vitro* ChE 阻害活性評価法の検討

著者は、carbamate 類 ChE 阻害薬の *in vitro* 活性が測定前の incubation 時間に依存することに着眼し、諸種 ChE 阻害薬の acetylcholinesterase (AChE) および butyrylcholinesterase (BuChE) に対する最大作用を発現する測定条件を設定することに成功し、それら薬物の *in vivo* での活性を説明し得る *in vitro* 阻害活性値を得た。さらに、piperidine 系 ChE 阻害薬が BuChE に比べ AChE に対し1000倍以上高い選択性を有していることを明らかにした。

第2章 中枢コリン作動性神経に対する選択的作用の行動薬理学的評価法の確立

従来、ChE 阻害薬の末梢および中枢コリン作動性神経に対する作用を同一個体で同時に観察した報告はなかった。著者は、骨格筋の不随意的な細かい動きである fasciculation (筋線維束性攣縮) および yawning (あくび) が、それぞれ、末梢および中枢コリン作動性神経の賦活を捉える行動指標として適切であることを検証し、これらを同一個体で同時に観察することによって ChE 阻害薬の中枢神経系に対する選択性を評価する行動薬理学的方法を確立した。この方法を用いて piperidine 系 ChE 阻害薬の donepezil および E2030 が高い中枢選択性を有することを明らかにした。

第3章 学習機能に対する行動薬理学的検討

アルツハイマー病患者脳で障害が顕著な大脳皮質および海馬のコリン作動性神経の破壊動物モデルと臨床で健忘を引き起こす scopolamine を用いた動物モデルにおいて、donepezil は、0.125~0.5 mg/kg の経口投与により、これらの動物モデルで認められる学習障害に対して有意な改善作用を示すことを明らかにした。アルツハイマー病患者を対象とした臨床試験において donepezil は有効であることが明らかとなり、その有効用量は著者が行った動物モデルでのそれと近似していた。これらの結果から、donepezil のアルツハイマー病患者での有効性が、本研究の動物モデルを用いた試験によって裏付けられたと結論できる。

以上著者は、ChE 阻害薬の *in vitro* ChE 阻害活性測定法、および、その末梢あるいは中枢コリン作動性神経系への作用を同一個体で的確かつ簡便に評価できる行動薬理学的方法を確立した。これらの方法によって見いだされた、高い中枢選択性を有する piperidine 系 ChE 阻害薬 donepezil は現在アルツハイマー病治療薬として臨床使用されている。著者が確立した一連の薬理学的評価系は、新規のアルツハイマー病治療薬創製にも有用であると考えられる。

よって、本論文を博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 u 年 6 月 18 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。