

新しい認知症治療薬のシーズを天然化合物に求めて

～フィセチンの記憶増強作用～

武蔵野大薬・赤石 樹泰、阿部 和穂

深刻な高齢化が進む我が国において、認知症の克服は最重要課題のひとつである。認知症では記憶形成に必要な海馬の変性や機能低下が生じることから、中核症状として記憶障害が現れる。従って、海馬に作用して記憶力を向上させる化合物は認知症治療薬として有効である。

現在、記憶の分子メカニズムが完全に解明されたわけではないが、脳のシナプスが有する「可塑性」が関与していることは疑いない。シナプス伝達の可塑性の典型として、海馬の興奮性シナプスでは、シナプス前線維に実験的に高頻度刺激を適用するとシナプス伝達効率が長時間にわたって増大する現象が認められている。この現象は“長期増強 (long-term potentiation; LTP)”と呼ばれ、記憶すべき情報を選択し強化して、短期記憶を長期記憶へと変換する役割を担うと考えられている。従って、LTP を促進する薬物は記憶形成を促進すると期待され、認知症治療薬になる可能性を秘めている。そこで我々は LTP 促進効果をもつ化合物を探索し、認知症治療薬のシーズを見つけ出すことを計画した。我々は、ヒトが日常的に摂取している植物性食品のなかに強力な生物学的活性を示す化合物が含まれることに注目した。このような天然由来の化合物をターゲットとして、ラット海馬スライス標本を用いた電気生理学的手法により、様々な検討を重ねた結果、果物などに含まれるフラボノールの1つフィセチン (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) に LTP 形成促進効果を見出すことに成功した。更に、マウスを用いた行動解析により、フィセチンは物体再認試験における再認記憶を向上させることも確認した。以上より、フィセチンは海馬 LTP を促進し、正常動物の記憶を増強する効果をもつことが明らかとなった。

本シンポジウムでは、このようなフィセチンの記憶向上効果や、その作用メカニズムについて報告すると共に、最近我々が明らかにした最新の研究成果についても紹介する。特に、①アルツハイマー病の発症原因を担うと考えられているアミロイドβ蛋白の凝集・線維化過程におけるフィセチンの有効性、②海馬 LTP や正常動物の記憶に対するフィセチン以外の化合物 (天然化合物クルクミンを基に合成した新規化合物 CNB-001 など) の効果、そして ③これらの化合物をシーズとした認知症治療薬開発の可能性などについて論じたい。

〈謝辞〉 本研究の一部は、米国ソーク生物学研究所の Pamela Maher 博士および David Schubert 博士との共同研究によるものである。