

令和5年8月8日

各報道機関文教担当記者 殿

禁煙補助薬による記憶力アップのメカニズムを解明！

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程2年の江崎博仁，泉翔馬，医薬保健学域薬学類6年の桂あやの，および医薬保健研究域薬学系の出山論司准教授，金田勝幸教授らの研究グループは，**禁煙補助薬のバレニクリン（※1）によって認知記憶力がアップする脳内メカニズムを明らかにしました。**

日本での65歳以上の認知症患者数は2020年に約602万人，2025年には約675万人に及ぶと予測されています（平成29年度版高齢社会白書）。しかし，十分な効果を示す治療薬があるとは言えず，また，新規治療薬はその高価格から医療費を圧迫することが懸念されています。したがって，既存の薬物から認知症治療につながる薬を見つけることは患者にとってのみでなく，社会的にも重要と考えられます。

今回，本研究グループは，認知記憶機能に関与するとされている内側前頭前野（medial prefrontal cortex, mPFC（※2））とタバコの成分でもあるニコチンが結合する脳内ニコチン性アセチルコリン受容体（nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)（※3））に着目し，禁煙補助薬として認可されているバレニクリンの作用を調べたところ，**マウスの物体認知記憶力を顕著に増大させることを発見しました**（図1）。さらに，この記憶力増大にはmPFC神経細胞におけるバレニクリンの $\alpha 7$ 型nAChRへの結合と，それに続くG蛋白質（※4）を介した細胞内シグナル活性化による興奮性神経伝達の増強が関与していることを明らかにしました（図2）。

これらの知見は将来，低コストの認知症治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は，2023年7月26日に国際学術雑誌『*Neuropharmacology*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

日本での65歳以上の認知症患者数は2020年に約602万人、2025年には約675万人に及ぶと予測されています（平成29年度版高齢社会白書）。しかし、認知症に対して十分な効果を示す治療薬があるとは言えない状況であり、また、アルツハイマー型認知症に対する新規治療薬は高価であることから、医療費を圧迫することが社会的・財政的にも懸念されています。したがって、既存の承認薬物の中から認知症治療につながる薬を見つけることは患者にとってのみでなく、社会的にも重要と考えられます。

本研究グループはこれまでに、タバコの成分であるニコチンがマウスの認知記憶力を増大させることを報告してきました。しかし、依存性のあるニコチンそのものを治療薬とすることには問題があります。そこで今回、禁煙補助薬として認可されており、かつ、ニコチンと同様にnAChRに結合することが知られるバレニクリンに着目し、この薬物が認知記憶力を増大させる可能性を検証しました。

【研究成果の概要】

バレニクリンの認知記憶力に対する影響を、マウスでの新奇物体認識試験（※5）を用いて調べたところ、末梢投与、および認知記憶に関わるとされるmPFCへの局所投与のいずれによっても、認知記憶を増大させることを見出しました。また、この作用はnAChRのうち $\alpha 7$ 型の刺激と、それに続くG蛋白質を介した細胞内シグナル活性化によることも明らかにしました。さらに、マウスの脳スライス標本でのホールセルパッチクランプ記録法（※6）を用いた解析から、最終的にはmPFC神経細胞への興奮性神経伝達の増強が、認知記憶増大に関与していることを明らかにしました。

【今後の展開】

既に臨床適用が承認されているバレニクリンは、その安全性が確認されているため、将来的に、この薬物をより低コストの認知症治療薬として応用できる可能性が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、公益財団法人喫煙科学研究財団研究助成、AMEDおよびJSTの支援を受けて実施されました。

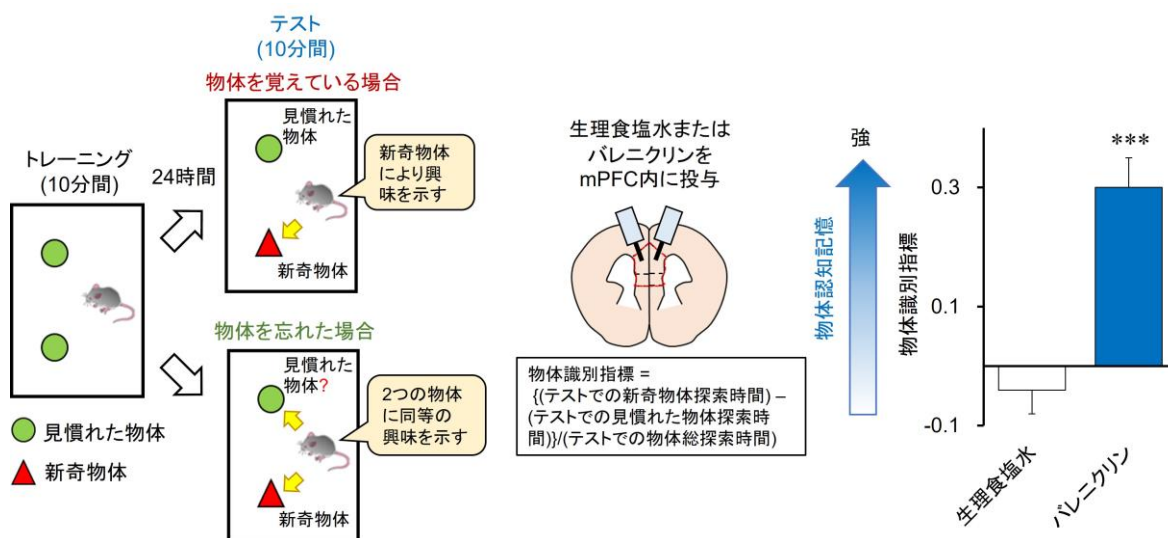


図 1：新奇物体認識試験と研究成果の概要。まず、マウスにトレーニングにおいて 2 つの同じ物体を覚えさせ、その 24 時間後に一方の物体を新しい物体と入れ替えテストする。トレーニング時の物体を覚えていれば、マウスは新奇な物体により興味を示すことから、テスト時には新たな物体への探索時間が増える。マウス mPFC へのバレニクリン局所投与は認知記憶力をアップさせる。

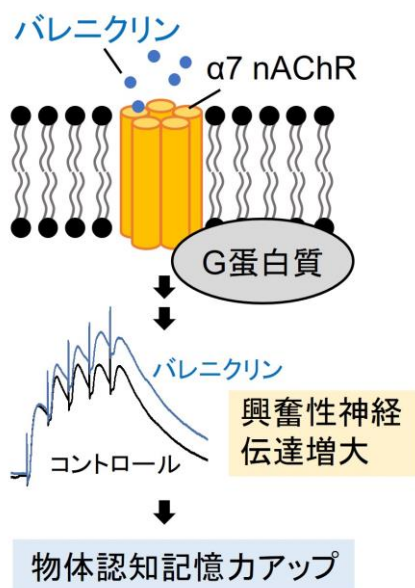


図 2：バレニクリンの作用機序の概略。バレニクリンは $\alpha 7$ 型 nAChR に結合し、G 蛋白質を介したシグナル伝達経路を駆動する。その結果、興奮性神経伝達が増大し mPFC 神経細胞の活動が上昇する。これにより、物体認知記憶が増大する。

【掲載論文】

雑誌名 : *Neuropharmacology*

論文名 : Varenicline enhances recognition memory via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the medial prefrontal cortex in male mice

(バレニクリンは雄マウスでの内側前頭前野の $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介して認知記憶力を増強する)

著者名 : Hirohito Esaki, Satoshi Deyama, Shoma Izumi, Ayano Katsura, Keisuke Nishikawa, Naoya Nishitani, Katsuyuki Kaneda

(江崎博仁, 出山諭司, 泉翔馬, 桂あやの, 西川佳佑, 西谷直也, 金田勝幸)

掲載日 : 2023 年 7 月 26 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.neuropharm.2023.109672

【用語解説】

※1 : バレニクリン

禁煙補助薬。商品名チャンピックス。脳内の nAChR に結合する。

※2 : 内側前頭前野 (mPFC)

認知, 判断, 記憶などの機能発現をつかさどる大脳新皮質の一領域。

※3 : ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR)

神経伝達物質のアセチルコリンが結合する受容体の一種。 $\alpha 7$ 型を含む複数のタイプが脳内に存在する。

※4 : G 蛋白質

細胞内に存在し, 薬物が受容体に結合すると活性化され, その情報を細胞内に伝達する蛋白質の一つ。

※5 : 新奇物体認識試験

マウスなどの齧歯類で記憶力を計測する試験法。まず, トレーニングにおいて 2 つの同じ物体を覚えさせ, その 24 時間後に一方の物体を新しい物体と入れ替えテストする。マウスがトレーニング時の物体を覚えていれば, テスト時には新たな物体への探索時間が増えることを利用し, 記憶がどれほど強く保持されているかを計測できる。

※6：ホールセルパッチクランプ記録法

一つの神経細胞に細いガラス電極を挿入することで、細胞膜の電位変化や膜を透過する電流を記録できる実験方法。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

金田 勝幸 (かねだ かつゆき)

TEL：076-234-4468

E-mail：k-kaneda@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

近藤 静香 (こんどう しずか)

TEL：076-234-6822

E-mail：y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp