

ループ利尿薬がダウン症候群の認知・記憶障害に効果

2015/6/1

ダウン症候群は、21番染色体のトリソミー（**21トリソミー**）が原因で700出産に1例の割合で起こる先天性疾患であり、先天性の認知・記憶障害の最も頻度の高い原因です。今回、ダウン症候群モデルマウスにおいて、心不全で使われる一般的な**ループ利尿薬ブメタニド**（商品名ルネトロン）が認知・記憶障害の改善に有効であることが、以下の論文で報告されました。

論文

ダウン症候群マウスモデルで興奮性GABAA受容体シグナル伝達の反転がシナプス可塑性と記憶を改善する

Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome

Deidda G et al.

[Nature Medicine 2015;21:318-326](#)

●ダウン症候群モデルマウスではGABAA受容体シグナルが興奮性

神経には興奮性神経と抑制性神経があり、中枢神経における抑制性神経の主要な神経伝達物質はGABAです。GABAA受容体は、塩素イオンチャネルを内包するチャネル型受容体です。通常、神経細胞では細胞内の塩素イオン濃度が低いため、GABAが結合しGABAA受容体が内包する塩素イオンチャネルが開くと、塩素イオンが濃度勾配に従って細胞外から細胞内に流入します。これによって、細胞内電位がマイナスにシフト（＝過分極）し興奮性が低下します。従って、通常、GABA作動性神経は抑制性神経です（図2左参照）。

マウスの16番染色体（ヒトの21番染色体に相当）のトリソミーのTs65Dnマウスは、ダウン症候群の良いモデルとされています。同マウスで認知機能・記憶に関係する海馬錐体細胞から神経活動を記録しながらGABAを投与すると、野生型マウスと違って神経発火頻度が濃度依存性に増加します（図1）。すなわち、ダウン症候群マウスではGABAが抑制性ではなく興奮性神経伝達物質となっているのです。

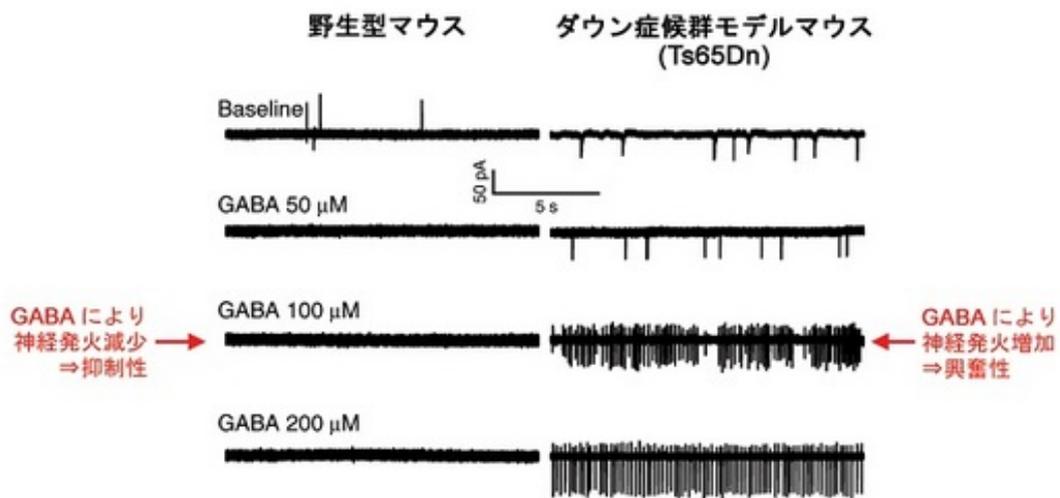


図1 ダウン症候群マウスではGABAが興奮性

認知機能・記憶に関する海馬錐体細胞にGABAを投与すると、野生型マウスでは神経発火が減少しますが（左）、ダウン症候群モデルマウスでは増加します（右）。

これは、次のように考えられています。ダウン症候群マウスでは海馬錐体細胞におけるNa/K/Cl共輸送体（NKCC）の発現が増加しており、細胞内に塩素イオンが取り込まれ、塩素濃度が細胞内において細胞外より高くなっています。このため、GABAによってGABAA受容体の塩素イオンチャネルが開くと塩素イオンが濃度勾配に従って細胞内から細胞外へと放出されます。これによって細胞内電位がプラスにシフト（=脱分極）するので、興奮性が上昇するのです（図2右上）。

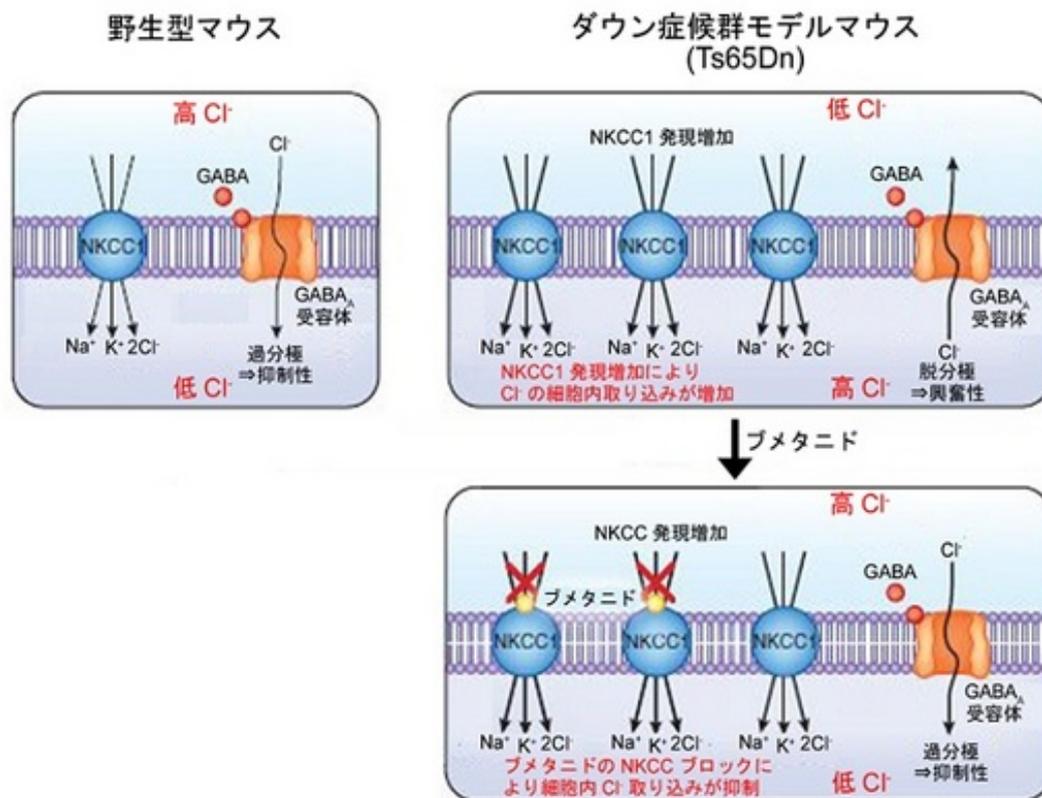


図2 野生型・ダウン症候群モデルマウスでのGABAの作用

●ループ利尿薬ブメタニドの作用

NKCCという、腎臓のヘンレの係蹄に存在し、Naの再吸収を行っているトランスポーターです。このトランスポーターを標的とする薬物がループ利尿薬であり、心不全などでうっ血をとるために循環器医師なら毎日のように使っています。そこで、本論文の筆者らはループ利尿薬のブメタニドをダウン症候群モデルで投与して、その効果を検討しています。

ブメタニドを投与したマウスでは、GABAを加えると神経発火は減少し、GABAが抑制性神経伝達物質に戻ります（図2右下参照）。次に、認知機能・記憶に対する作用を*in vivo*の行動実験で検討しています。マウスをあるケージに入れて電気ショックを与え、24時間後に同じケージに入れると、正常のマウスは前日の電気ショックを覚えていて一定時間じっとして動きません（この時間を「フリーズ時間」といいます）。ダウン症候群モデルマウスではフリーズ時間が有意に短縮しており、これは記憶障害の表れと考えられています。ブメタニドを投与すると、フリーズ時間が野生型マウスと同程度まで改善します（図3）。このほかにも複数の行動実験を行っています。いずれもブメタニドにより認知機能・記憶が改善することが示されています。

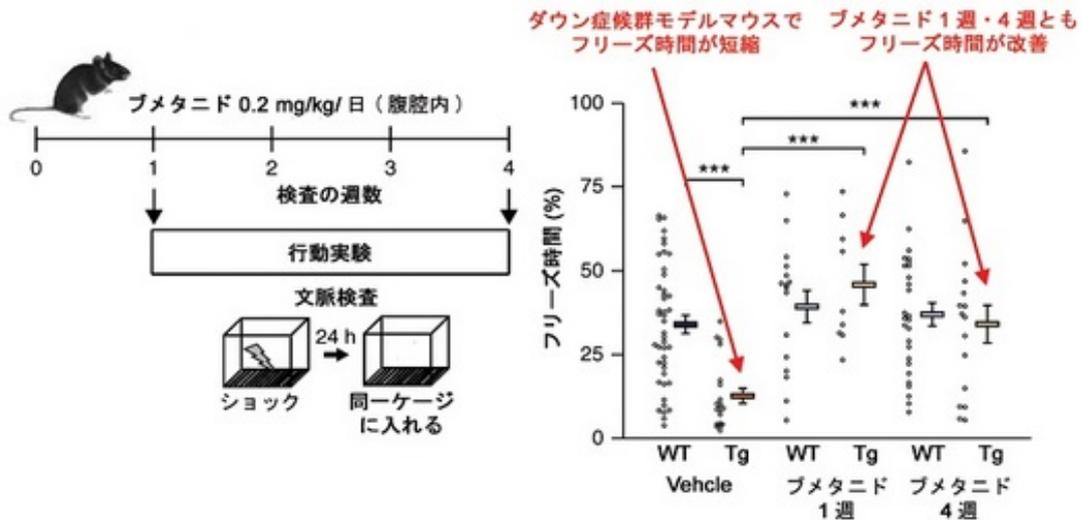


図3 行動実験に対するブメタニドの影響

●考察

本論文から、いくつかの新しい疑問が想起されます。中でも、21番染色体のトリソミーがどのような機序でNKCCの発現を増加させるのか、GABAは多くの神経で抑制性神経伝達物質として機能しますが、その機能異常がどうして海馬特異的な症状、すなわち認知・記憶障害をもたらすのか、の2つは特に重要な疑問ではないでしょうか？

このように多くの疑問がまだ残されるものの、またマウス実験レベルでの結果であるものの、既存のループ利尿薬がダウン症候群における認知・記憶障害を改善するかもしれないという結果は画期的であり、数カ月のうちにヒトでの治験が始まるだろうとされています。2014年にはブメタニドが自閉症に有効との論文も発表され (Science 2014;343:675-679)、臨床治験が始まっています。また、新生児瘻孪でも臨床治験が進行中です。

最近、既知の薬物を他の疾患に応用するdrug re-positioningという概念が注目されています。ループ利尿薬 (ブメタニド) は、もしかしたら様々な精神神経疾患に有効である可能性があり、drug re-positioningの代表例となるのかもしれませんが。