

ニコチンは脳を救うか？

Recovery of brain functions mediated by nicotine

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部)

1. はじめに

タバコは人々の生活に深く浸透している。喫煙は民族を超えた文化として広く世界中で見受けられる。日本でも「紫煙をくゆらす」という言葉の存在が、日本人の文化に深く浸透していることを物語っている。

タバコがこれ程までに人々の生活に密着した理由には、そのスタイルへの嗜好性も挙げられるが、やはり主成分であるニコチン (nicotine) に対する精神的・身体的依存によるところが大きい。ニコチンは脳に働きかけて依存を起す薬物なのである。すなわち、ニコチンに対する嗜好性が、喫煙文化を根深いものとしている。

はたして、ニコチンはヒトの脳に対してどのような影響を及ぼしているのだろうか？本稿では、脳機能の破綻した状態における効果を軸にして、ニコチンが脳に及ぼす影響をまとめてみたい。

2. ニコチンは全身に作用する

ニコチンが作用する受容体はニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor; nAChR) と呼ばれ、生体内に広く分布する内在性の神経伝達物質であるアセチルコリンに対する受容体である。nAChR はそのリガンドにより

チャンネルの開口が調節されるタイプのイオンチャンネルであり、GABA_A 受容体や GABA_C 受容体、グリシン受容体、5-HT₃ 受容体、そしてグルタミン酸受容体といった他の伝達物質に対する受容体と共にファミリーを形成している¹⁾。nAChR は5つのサブユニットタンパクにより構成される五量体であるので、サブユニットの組合せによって様々なタイプの受容体を形成することが可能である。現在は、受容体の分布や生理学・薬理的性質により筋肉型と神経型に分類されており、nAChR 全体を考えるとニコチンの作用点は全身となる。

筋肉型の受容体は末梢の神経筋接合部に存在し、サブユニットとしては $\alpha 1$, $\beta 1$, δ , ϵ , γ を持つ。このタイプの受容体の活性化は筋細胞内への Na⁺流入を引き起こし、それが電位依存性 Ca²⁺チャンネルの活性化を導くことにより筋肉の収縮を引き起こす。nAChR の活性化によって動く Na⁺の数は定量的に調べられており、ラットの神経筋接合部では、20℃において1個のチャンネルがいちど開いた場合、約 20,000 個の Na⁺が通過することになる。

一方、神経型には末梢の自律神経節で見られるものと中枢神経系で見られるものがある。サブユニットが $\alpha 2 \sim \alpha 10$ と

$\beta 2 \sim \beta 4$ の組合せで構成される通常型と $\alpha 7$ のみで構成される型があるが、ほ乳類の脳には主に $\alpha 4 \beta 2$ を含む受容体と $\alpha 7$ 型の受容体が分布している。

nAChR のアミノ酸配列は脊椎動物では魚類からほ乳類に至るまで高い相同性を持っており、その立体構造や開閉機構についても調べられている^{2), 3)}。**nAChR** は分子量が約 **290 kDa** の糖タンパク質で、外径は約 **80 Å**、細胞膜に垂直な長さは約 **130 Å** でそのうち細胞膜の外側に突出した部分が約 **70 Å** である。形状は細胞外の部分が大きい円錐形をしており、構造的にも機能的にも、細胞外領域・膜貫通領域・細胞内領域の **3** つの部分に分けられている。

nAChR は陽イオンを通過させるイオンチャンネルとして機能するが、**Na⁺**、**K⁺**だけでなく **Ca²⁺**に対しても透過性を持つ。他の **Ca²⁺**透過性のイオンチャンネルとしては、電位依存性 **Ca²⁺**チャンネルや **NMDA** 型グルタミン酸受容体が挙げられる。しかし、これらのチャンネルは細胞膜が静止膜電位よりもさらに分極した過分極の状態では **Ca²⁺**透過性がない。それに対して、**nAChR** は過分極の状態であっても **Ca²⁺**透過性を持つので、他のものとは異なったチャンネルの開閉機構があると云える。

3. ニコチン依存は脳の変化である

タバコはやめられない。確かに禁煙は難しいと云われる。タバコに対する依存はニコチンへの依存で説明がつく⁴⁾。ニコチンの中枢移行性は高く、タバコの煙を吸ってからわずか数秒で脳に到達する

とされる。脳に達したニコチンは、中脳の腹側被蓋野 (**ventral tegmental area**) を起始核とする神経系を活性化する。この神経経路はドパミンを伝達物質として快感を司る神経系なので、喫煙者に多幸感を与える。さらに、この神経経路には側坐核 (**nucleus accumbens**) を含む「脳報酬系」も関与しており、この経路が可塑的に変化することで「さらに欲しい」と思うようになるのである^{5), 6)}。

このような脳内での変化を基にして、禁煙の治療に抗うつ薬が用いられることがある⁷⁾。抗うつ薬にはシナプスで放出されたドパミンなどの再取り込みを阻害する効果があるので、腹側被蓋野でのドパミン濃度を上昇させてニコチンが投与された場合と同様の効果を発揮する。この効果を利用してニコチンの摂取量を減らすという戦略である。

4. ニコチンは脳機能を破綻から救う

ニコチンは脳に作用してその機能を直ちに变化させるのであるが、では、脳機能が破綻するような変化に対してニコチンはどのような効果を持つのであろうか？代表的な痴呆を伴う神経変性疾患として知られるアルツハイマー病やパーキンソン病、そして統合失調症を例にとって見てみたい。

アルツハイマー病

アルツハイマー病では、脳内でアセチルコリンを含む神経系が障害を受けていることが広く知られており、アセチルコリン量を上昇させる治療法が取られてい

る。日本で認可を受けている唯一の治療薬は、アセチルコリン分解酵素であるコリンエステラーゼの阻害薬である。しかし、この治療薬では重度の痴呆症状を呈したアルツハイマー病から回復することは難しく、軽度～中等度のアルツハイマー型痴呆患者への適用に限られている⁸⁾。

一方で、喫煙者に痴呆症患者が少ないという疫学的調査結果から、喫煙がアルツハイマー病を防ぐのではないかと期待が持たれた。この関係を調べた 19 例の報告を基にしてさらに解析したメタアナリシスの報告では、喫煙とアルツハイマー病の罹患率とは負の相関を持ち、喫煙者はアルツハイマー病に罹りにくいという結論になった⁹⁾。しかし、喫煙が死亡を導くリスクファクターとなることや、これらの報告で研究対象として調べられた患者の選び方をはじめとする調査法に対して疑問を投げかける意見^{10),11)}もあり、喫煙とアルツハイマー病との負の相関関係は確実とは言い難くなってきている。

それでは、喫煙時の主作用を担うニコチンとアルツハイマー病との関連性はどうか？

アルツハイマー病患者脳では、記憶形成に必要とされるムスカリン性アセチルコリン受容体 (**muscarinic acetylcholine receptor**) よりも、実は **nAChR** の変性の方が重篤であることが分かり^{12),13)}、ニコチンにより **nAChR** を活性化する治療法が考えられた¹⁴⁾。確かにアルツハイマー病患者にニコチンを静脈内投与¹⁵⁾や皮下投与する¹⁶⁾と注意力が上がるという結

果が出ている。皮膚に貼るタイプのニコチンパッチも記憶障害や認知障害を軽減した¹⁷⁾が、この効果は軽度の痴呆患者にのみ見られた。痴呆症の早期診断は難しいことやニコチンの治療域が狭く投与する量の決定が難しいことなどから、現在ではあくまで限られた患者に対する対症療法でしかないと云える。最近、認知機能試験の結果を知能指数で補正することでアルツハイマー病の早期診断がより確実になることが明らかにされたので、今後はもっと有効な手段となるかも知れない。

ニコチンの効果は **nAChR** に対する直接効果だけでなく、記憶や認知に関連するアセチルコリンやドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、そしてグルタミン酸といった神経伝達物質を放出することによっても考えられており¹⁸⁾、今後の展開が期待される。

パーキンソン病

ニコチンとアルツハイマー病との関連性の解釈が容易ではないことに対して、パーキンソン病に対するニコチンの効果は広く認められており、ニコチンを治療に用いる方法は 1920 年代には既に始められていた¹⁹⁾。

パーキンソン病は静止時の振戦、無動、筋固縮といった症状を呈す疾患で、人口 1,000 人に 1 人の割合で発現する。黒質 (**substantial nigra**) より線条体 (**corpus striatum**) へ投射するドパミン含有神経 (黒質線条体路, **nigrostriatal pathway**) が障害を受けドパミン量が減少することが

原因とされており、体内でドパミンに変換される **L-dopa** によりドパミン量を補う治療法^{20), 21)} が採られている。

喫煙者はパーキンソン病になりにくいという疫学的調査結果²²⁾ や、パーキンソン病患者の脳でもアルツハイマー病で生じるような大脳基底核 (**basal ganglia**) や大脳皮質 (**cerebral cortex**) での **nAChR** の脱落が見られるという報告^{23), 24)}、また、黒質線条体路の神経線維に多く存在する $\alpha 6$ 型のサブユニットを含む **nAChR** がパーキンソン病では障害を受けるが、外から与えたニコチンが、この **nAChR** を活性化し低下した黒質線条体路の機能を回復させるという報告²⁵⁾ から、ニコチンのパーキンソン病に対する効果が支持されている。確かにニコチンは、パーキンソン病で見られる運動障害や認知障害に有効である²⁶⁾。

さらに最近では、ニコチン類似体として **nAChR** を活性化する薬物の開発が試みられている。その中には、**SIB-1508Y** のような **L-dopa** に匹敵する効果を示すものもあり²⁷⁾、今後の開発が期待される。

統合失調症

統合失調症は、以前は精神分裂症と呼ばれていた精神疾患であり、妄想・幻覚などの陽性症状と、自発性減退や周囲への関心の消失などの陰性症状を含む²⁸⁾。

喫煙やニコチンの投与は、統合失調症患者の低下した記憶・注意・空間認知などの認知機能を向上させ²⁹⁾、視覚系の注意力も喫煙により正常範囲に戻ることが報告された³⁰⁾。高用量のニコチンパッチ

が抗精神病薬であるハロペリドールを処置した患者で、注意を向けるまでにかかる時間を短くする結果も出されている。さらに疫学的調査では、統合失調症患者の喫煙率は**90%**と健常人を含む全体の**20~30%**に比べて非常に高く、また禁煙率も低いことが示されている³¹⁾。ニコチンが統合失調症患者のある種の認知欠失を改善することがこのような高い喫煙率の原因ではないかと考えられている³²⁾。実際、染色体の中で **nAChR** の $\alpha 7$ サブユニットの遺伝子が存在する部位 (**15q13-14**) が統合失調症患者の障害性に関与していること³³⁾ や、死後の統合失調症患者を用いた研究では海馬 (**hippocampus**) での $\alpha 7$ を含む **nAChR** 数の減少³⁴⁾ が報告されているので、これらの変化を補うべく喫煙に走るのではないだろうか。

また、ヒトや動物は大きな音に対して驚愕反応を示すが、予め比較的小さな音の刺激を受けておくと、大きな音に対する驚愕反応は低下する。このような阻害効果は統合失調症患者では見られなくなっている³⁵⁾。しかし、喫煙することにより統合失調症患者にも驚愕反応の阻害効果が出ることが分かった³⁶⁾。この効果を導く原因物質としては、現在ではニコチンの主要な代謝産物であるコチニン (**cotinine**) が挙げられている。コチニンはタバコなどによるニコチン摂取後に尿中に現れるマーカーとして利用されているが、神経細胞の保護作用が期待されてきており³⁷⁾、統合失調症患者に特有の驚愕反応を正常化することが**2003**年**11**月の北米神経科学学会で行われた

プレスリリースで報告されたばかりである³⁸⁾。コチンを投与した場合には通常使用する抗精神病薬を投与した場合と同様の効果が見られたとの報告である。

このように、記憶や認知に障害性をもつ疾患や病態に纏わる注意力の欠失のような脳機能が破綻した状態に対して、ニコチンは改善効果をもつことが分かってきている。では、全くの健常人がニコチンを摂取した場合にも、記憶や認知力に向上効果が見られるのであろうか？

私たちの日常生活で、目的量のニコチンを摂取する手段としては喫煙に頼ることになる。日常的にニコチンを摂取している喫煙者を対象にした研究では、その喫煙者が禁煙状態にある場合にはニコチン摂取が効果的であった。しかし、喫煙者の注意機能は非喫煙者のそれよりも低くなっているため、その低下分を補っていったに過ぎないと解釈されている³⁹⁾。

5. おわりに

私たちの身近に存在しているニコチンが脳機能を改善する効果には大いに期待を持ちたい。しかし、日常的にニコチンを摂取する手段としての喫煙は、他の疾患のリスクファクターとなり得ることや、タバコの煙にはニコチンをはじめ **4,000**種類もの化学物質が含まれており、その中には多くの発ガン性物質があるので⁴⁰⁾、喫煙によりニコチンを摂取するためには、このような有害物質も同時に取り込むことになることを念頭に置く必要がある。

また、化学物質としてのニコチンは毒

性が強く、慢性投与により受容体の数や機能も変化することも知られている⁴¹⁾ので、より安全な治療法として確立するためにはさらなる検討が必要であろう。

【参考文献】

- 1) Dani JA, Overview of nicotine receptors and their roles in the central nervous system, *Biol Psychiat* 49: 166-174 (2001)
- 2) Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N, Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore, *Nature* 424: 949-955 (2003)
- 3) Patrick J, Boulter J, Goldman D, Gardner P, Heinemann S, Molecular biology of nicotinic acetylcholine receptors, *Ann N Y Acad Sci* 505: 194-207 (1987)
- 4) Benowitz NL, Cigarette smoking and nicotine addiction, *Med Clin North Am* 76: 415-437 (1992)
- 5) Fagen ZM, Mansvelter HD, Keath JR, McGehee DS, Short- and long-term modulation of synaptic inputs to brain reward areas by nicotine, *Ann N Y Acad Sci* 1003: 185-195 (2003)
- 6) Zhou FM, Wilson C, Dani JA, Muscarinic and nicotinic cholinergic mechanisms in the mesostriatal dopamine systems, *Neuroscientist* 9: 23-36 (2003)
- 7) Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ, Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo, *Clin Ther* 23: 744-752 (2001)
- 8) Roman GC, Rogers SJ, Donepezil: a clinical review of current and emerging indication, *Expert Opin Pharmacother* 5: 161-180 (2004)
- 9) Lee PH, Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence, *Neuroepidemiology* 13: 131-144 (1994)
- 10) Fratiglioni L, Wang HX, Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies, *Behav Brain Res* 113: 117-120 (2000)
- 11) Tyas SL, Pederson LL, Koval JJ, Is smoking associated with the risk of developing Alzheimer's disease? Results from three Canadian data sets, *Ann Epidemiol* 10: 409-416 (2000)
- 12) Nordberg A, Neuroreceptor changes in Alzheimer disease, *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 4: 303-328 (1992)
- 13) Whitehouse PJ, Neurotransmitter receptor alterations in Alzheimer disease: a review, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1: 9-18 (1987)
- 14) Jones RW, Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease?, *Int J Geriatr Psychiatry* 18(Suppl 1): S7-S13 (2003)
- 15) Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PH, Blumhardt CL, Weingartner H, Mellow A, Murphy DL, Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study, *Psychopharmacology (Berl)* 95: 171-175 (1988)

- 16) Jones GM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA, Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease, *Psychopharmacology (Berl)* 108: 485-494 (1992)
- 17) Wilson AL, Langley LK, Monley J, Bauer T, Rottunda S, McFalls E, Kovera C, McCarten JR, Nicotine patches in Alzheimer's disease: pilot study on learning, memory, and safety, *Pharmacol Biochem Behav* 51: 509-514 (1995)
- 18) McGehee DS, Role LW, Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons, *Annu Rev Physiol* 57: 521-546 (1995)
- 19) Moll H, The treatment of post encephalitic Parkinsonism by nicotine, *Br Med J* 1: 1079-1081 (1926)
- 20) Siderowf A, Stern M, Update on Parkinson disease, *Ann Intern Med* 138: 651-658 (2003)
- 21) Zegers de Beyl D, Should levodopa be used anymore?, *Acta Neurol Belg* 102: 163-166 (2002)
- 22) Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship, *Neurology* 52: 115-119 (1999)
- 23) Aubert I, Araujo DM, Cecyre D, Robitaille Y, Gauthier S, Quirion R, Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's diseases, *J Neurochem* 58: 529-541 (1992)
- 24) Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, Price DL, Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease, *Ann Neurol* 13: 243-248 (1983)
- 25) Quik M, Kulak JM, Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease, *Neurotoxicology* 23: 581-594 (2002)
- 26) Newhouse PA, Potter A, Levin ED, Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics, *Drugs Aging* 11: 206-228 (1997)
- 27) Schneider JS, Van Velson M, Menzaghi F, Lloyd GK, Effects of the nicotinic acetylcholine receptor agonist SIB-1508Y on object retrieval performance in MPTP-treated monkeys: comparison with levodopa treatment, *Ann Neurol* 43: 311-317 (1998)
- 28) Gaebel W, Visuomotor behavior in schizophrenia, *Pharmacopsychiatry* 22 Suppl 1: 29-34 (1989)
- 29) Rezvani AH, Levin ED, Cognitive effects of nicotine, *Biol Psychiatry* 49: 258-267 (2001)
- 30) George TP, Vessicchio JC, Sahady DM, Head CA, Termine A, Bregartner T, Kosten TR, Wexler BE, Effect of smoking abstinence on cognitive function in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 49: 5S (2001)
- 31) Picciotto MR, Caldarone BJ, King SL, Zachariou V, Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior, *Neuropsychopharmacology* 22: 451-465 (2000)
- 32) Glassman AH, Cigarette smoking: implications for psychiatric illness, *Am J Psychiatry* 150: 546-553 (1993)
- 33) Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W, Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus, *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 587-592 (1997)
- 34) Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S, Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 38: 22-33 (1995)
- 35) Feldon J, Weiner I, From an animal model of an attentional deficit towards new insights into the pathophysiology of schizophrenia, *J Psychiatr Res* 26: 345-66 (1992)
- 36) Della Casa V, Hofer I, Weiner I, Feldon J, Effects of smoking status and schizotypy on latent inhibition, *J Psychopharmacol* 13: 45-57 (1999)
- 37) Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW, Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion, *FASEB J* 7: 1045-1051 (1993)
- 38) http://www.sfn.org/content/AboutSFN1/NewsReleases/am2003_nicotine.html
- 39) Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA, Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention, *Neuron* 36: 539-548 (2002)
- 40) Newhouse PA, Potter A, Singh A, Effect of nicotinic stimulation on cognitive performance, *Curr Opin Pharmacol* 4: 1-11 (2004)
- 41) Schwartz RD, Kellar KJ, In vivo regulation of [³H]-acetylcholine recognition sites in brain by nicotinic cholinergic drugs, *J Neurochem* 45: 427-433 (1985)