

留学での研究から現在、 そして将来に向けて

野中直子



(のなか・なおこ)
ICDフェロー
昭和大学歯学部
口腔解剖学講座

2001年より2年間の留学の機会を得て、アメリカのミズーリ州、セントルイスにありますセントルイス大学医学部と退役軍人のための医療センターであるVeterans Affairs Medical Centerにおいて、William A. Banks教授のもと研究を行いました。セントルイスは、ミシシッピ川が流れ、緑が多いのどかな町です。

留学中の研究テーマは、神経ペプチドの特に下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide: PACAP) の血液脳関門の透過性についてです。PACAPは、ヒツジの視床下部から単離、構造決定された神経ペプチドで、脳内をはじめ呼吸器、消化器、生殖器などに存在します。またPACAPは、多様な生理機能を持つ神経ペプチドで、神経系においては神経細胞死の抑制や神経保護作用を行うことが明らかとなっています。したがってPACAPが様々な中枢神経系での疾患の治療に有効であろうと考え、正常マウス (ICR) と老化促進モデルマウス (SAMP8) を使用し研究を行いました。SAMP8は、学習・記憶障害等の老化関連病態を系統特異的に発症するマウスで、これまでに多くの研究で使用されています。そこで2か月齢のICRと2か月ならびに12か月齢のSAMP8を使用し、アイソトープでラベル化したPACAPを静脈内投与し、脳への移行性を調べました。脳摘出後11分割 (嗅球・後頭葉皮質・線条体・前頭葉皮質・視床下部・視床・海馬・頭頂葉皮質・小脳・中脳・橋・延髄) し、各部位におけるPACAPの取り込み量を測定しました。その結果、若齢ICR、若齢および高齢SAMP8のすべてのグループでPACAPの脳内への移行は、海馬と視床下部で取り込み量が多いということが分かりました。また、若齢ICR、若齢および高齢SAMP8でPACAPの脳内への移行を比較すると、若齢SAMP8は若齢ICRより取り込みが低く、高齢SAMP8ではより取り込みが低下していることが確認できました。このことはマウスの系統の違いだけでなく、加齢に伴う脳内のアミロイド β プロテインの発現のような加齢に伴う脳基質の構造的変化が影響すると考えられます¹⁾。

帰国後は、これまでにPACAPの脳への移行ならび

に部位による取り込み量の相違が明らかになっているので、PACAPを効果的かつ集中的に脳内に送り込むための方法についてBanks教授と共同研究を行いました。実験に先立ち、安定したPACAPの投与と簡便かつ侵襲の少ない投与方法を用いたいと考えました。そこでペプチドを可溶化、安定化させる作用をもつサイクロデキストリン (CD) を使用しました。CDは分子内に空洞を持ち外側は親水性、内側は疎水性をもつ環オリゴ糖で、 α 、 β 、 γ のCDがあり、薬物のホスト分子としての可能性が期待されています。また、投与方法として経鼻投与を使用し、異なったCDとPACAPの併用での経鼻投与による脳内への取り込みについて解析を行いました。PACAPを効率よく脳内に送り込むためにPACAPに β -CDを添加し、PACAP単独投与のものと比較しました。経鼻投与後、脳を11分割して脳内への移行について調べました。その結果、 β -CDとの併用が、脳内のほとんどの部位でCD添加なしの物より取り込みが多く、鼻腔粘膜を介してPACAPが脳組織内に移行していることが明らかとなりました。異なったCDを使用することで、PACAPの脳内への取り込みが変わること、更にPACAPの取り込みの増加や減少が脳の各部位によって異なることが示されました。この結果は、CDとの併用はPACAPの脳内への取り込みに有効であること、さらには経鼻投与で特定の脳領域に選択的にPACAPを送り込むという極めて効果的は方法であると考えられます²⁾。将来的に、治療の必要性のある脳局所への薬剤投与のようなターゲット療法につながるものと考えています。

これまでPACAPの中樞神経への効果について研究

をしてきましたが、本研究を口腔領域に応用したいと考えるようになりました。PACAPは涙腺で涙液の分泌亢進作用があることが報告されています。そこで、PACAPによる唾液分泌制御に関する研究を開始し、PACAPの経鼻投与による唾液腺への取り込みを確認しました。PACAP単独、PACAPに α -CDとの併用、また γ -CDとの併用の3群で唾液腺への取り込み量を比較したところ、 α -CDとの併用でPACAPの唾液腺への取り込みが多いことが明らかになりました³⁾。この結果は、ドライマウスの治療薬、治療法の開発に繋がるものと考えています。

今後は、これまでの研究をもとに歯学・口腔領域に限局することなく、人体の構造解明という広い視野に立ち研究を発展させていきたいと思えます。また、留学経験をはじめとする国際交流の経験を活かし、諸外国の大学や研究機関と連携を結び国際化を目指していきたいと考えています。

参考文献

- 1) Nonaka N, Banks WA, Mizushima H, Shioda S, Morley JE: Regional differences in PACAP transport across the blood-brain barrier in mice: a possible influence of strain, amyloid beta protein, and age. *Peptides*, 23: 2197-2202, 2002.
- 2) Nonaka N, Farr SA, Nakamachi T, Morley JE, Nakamura M, Shioda S, Banks WA: Intranasal administration of PACAP: Uptake by brain and regional brain targeting with cyclodextrins. *Peptides*, 36: 168-175, 2012.
- 3) Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, Shioda S, Banks WA, Nakamura M: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec*, 299: 1293-1299, 2016.