

平成 28 年 8 月 30 日

## NMDA 受容体拮抗薬は、副腎不全に伴う低ナトリウム血症による海馬歯状回の細胞死を防止する

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）糖尿病・内分泌内科学の有馬寛（ありまひろし）教授、梶村益久（すぎむらよしひさ）講師（責任著者）及び泉田久和（いずみだひさかず）大学院生（筆頭著者）らの研究グループは、ラットモデルを用い、アルツハイマー病の治療薬である NMDA 受容体拮抗薬・メマンチンを使用し、副腎不全に伴う低ナトリウム血症による海馬歯状回の細胞死、細胞機能障害を防止することを見出しました。

副腎不全は、臨床で比較的良好にみられる内分泌疾患です。副腎不全によって死亡した症例、また両側副腎を摘出した副腎不全ラットにおいて、脳海馬歯状回に神経細胞死が起こることが知られています。副腎不全は、低ナトリウム血症をよく合併しますが、その海馬や中枢神経系への影響については不明な点が多いです。研究グループは、両側副腎摘出した低ナトリウム血症モデルラットを作製しました。これらのラットを用いて解析を行った結果、低ナトリウム血症のラットが死亡する数日前に血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満では、血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 以上のラットに比べ、脳海馬歯状回の細胞死が起こりやすいことが明らかになりました。また、低ナトリウム血症のラットに対して、一般臨床と同様なコルチコステロンと生理食塩水投与の治療を行うと、全てのラットは生存しますが、歯状回の細胞死を防ぐことはできませんでした。さらに、電気生理学的検討の結果、海馬歯状回の細胞死が起こる以前にシナプス伝達障害が起こり、長期増強が抑制されること、また、これらの細胞死、細胞機能障害は、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンを臨床で使用されている用量と同等の量を使用することにより、防止されることも明らかになりました。

本研究成果から、低ナトリウム血症を伴う重症の副腎不全である副腎クリーゼ患者さんの高次脳機能障害の残存についての検討が重要であり、アルツハイマー病の治療薬として使用されているメマンチンがこのような患者さんの脳細胞死、細胞機能障害を防止する有効な治療薬となることが期待されます。

本研究成果は科学誌『Experimental Neurology』（8 月 18 日 17 時（米国東部時間）速報版）に掲載されました。

# NMDA 受容体拮抗薬は、副腎不全に伴う低ナトリウム血症による 海馬歯状回の細胞死を防止する

## ポイント

- 副腎不全における血清ナトリウム濃度の低下が、脳海馬歯状回の細胞死と関連があることを明らかにした。
- 細胞死が起こる以前に、シナプス伝達障害、長期増強の抑制が起こることを明らかにした。
- これらの細胞死、細胞機能障害は、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンによって防止された。

## 1. 背景

副腎不全は臨床で比較的良好にみられる内分泌疾患です。副腎不全によって死亡した症例、また両側副腎摘出（ADX）したラットにおいて、脳海馬歯状回に神経細胞死が起こることが知られています。副腎不全は、低ナトリウム血症をよく合併しますが、その海馬や中枢神経系への影響については不明な点が多いです。

ADX による副腎不全の海馬歯状回神経細胞死については従来いろいろな検討がなされています。Sloviter らは、ADX 後に糖質ステロイドホルモンであるコルチコステロンを補充せず生理食塩水を投与すると、ラットは3-4か月後に海馬歯状回顆粒細胞に特異的に細胞死を起こすことを報告しました。その後も ADX モデルの検討は多く報告されていますが、ADX 後の低ナトリウム血症、死亡を防ぐために ADX 後ラットに生理食塩水を投与する方法が用いられていました。したがってラットモデルを用いた副腎不全に伴う低ナトリウム血症の病態については、ほとんど報告がありませんでした。

## 2. 研究成果

研究グループは、ADX ラットに十分な水分やカロリーを含む低塩分や塩分欠乏の液体食を投与して、比較的慢性の低ナトリウム血症モデルを開発しました。これらの副腎不全に伴う低ナトリウム血症ラットを用いて解析を行った結果、低ナトリウム血症のラットが死亡する数日前に血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満のラットでは、血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 以上のラットに比べ、脳海馬歯状回の細胞死が起こりやすいことが明らかになりました。また、低ナトリウム血症のラットに対して、臨床と同様にコルチコステロンと生理食塩水投与などの治療を行うと、全てのラットは生存しますが、歯状回の細胞死を防ぐことはできませんでした。さらに、電気生理学的検討の結果、海馬歯状回の細胞死が起こる以前にシナプス伝達障害が起こり、記憶の基盤と考えられる長期増強が抑制されること、また、これらの細胞死、細胞機能障害は、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンを臨床で使用されている用量と同等の量を使用することにより、防止されることも明らかになりました。

### 3. 今後の展開

本研究成果により低ナトリウム血症を伴う重症の副腎不全である副腎クリーゼの患者さんの高次脳機能障害の残存についての検討が重要であり、アルツハイマー病の治療薬として使用されているメマンチンがこのような患者さんの脳海馬歯状回細胞死、細胞機能障害を防止する有効な治療薬となることが期待されます。

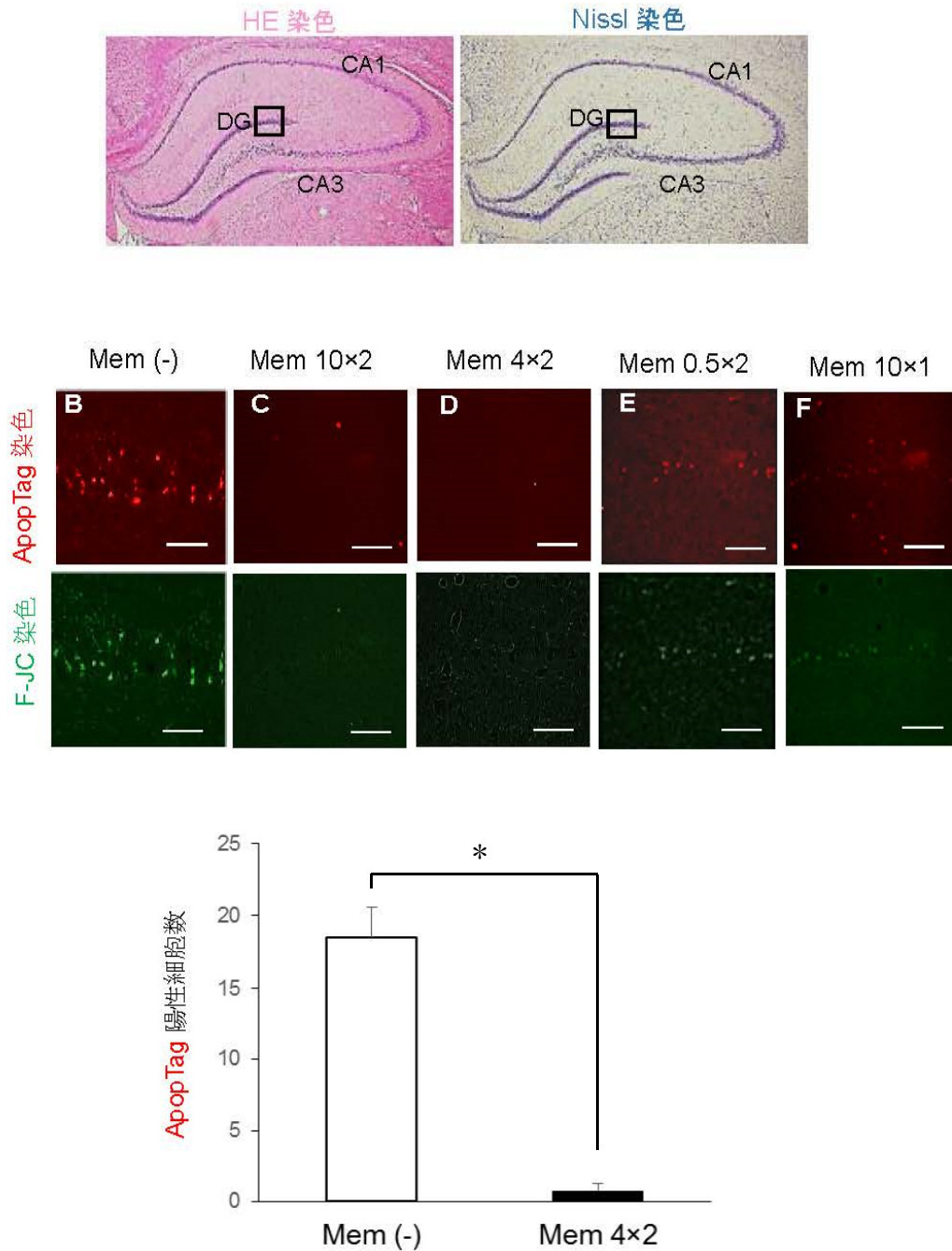
### 4. 発表雑誌

Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S, Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, Sugimura Y. NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats. *Experimental Neurology*, Aug. 18, 2016. pii: S0014-4886(16)30239-4. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.08.007. [Epub ahead of print]

#### English ver.

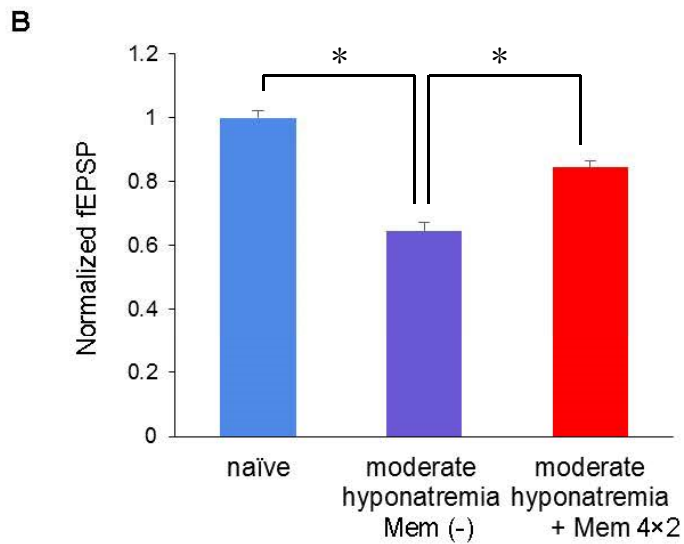
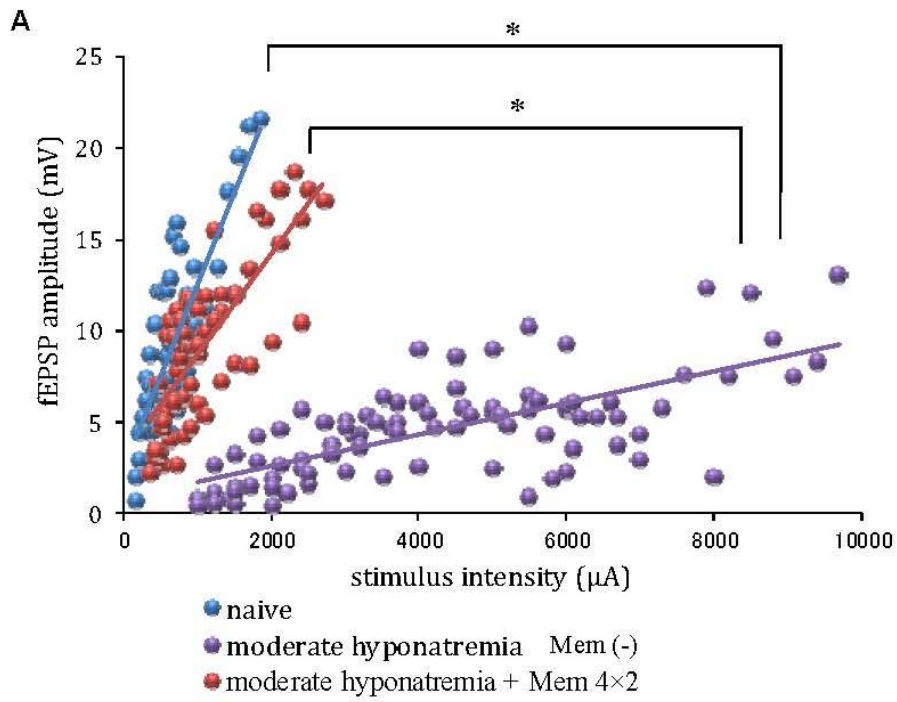
[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/dbps\\_data/material/nu\\_medical/res/topix/2016/nmda\\_20160818en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/dbps_data/material/nu_medical/res/topix/2016/nmda_20160818en.pdf)

図 1



副腎不全に伴う低ナトリウム血症ラットで認められる海馬歯状回 (DG) のアポトーシス (上図 Mem(-) 群) が、メマンチン 4 mg/kg/日、2 日間の投与 (Mem 4x2 群) でほぼ完全に防止された。

図 2



副腎不全に伴う低ナトリウム血症ラットで認められる嗅内皮質-海馬歯状回シナプス伝達障害 (図 A) 及び LTP の抑制 (図 B) はメマンチン 4 mg/kg/日、2 日間の投与 (Mem 4 $\times$ 2 群) によって改善した。