

4. 認知症共通因

PGD2 AA はシクロオキシゲナーゼ (COX) によりプロスタグランジン G2 (PGG2)、プロスタグランジン H2 (PGH2) に変換される。その後、プロスタグランジン D2 合成酵素 (PGDS) によりプロスタグランジン D2 が産生され、受容体に作用する。同様に、PGF2 α ・PGE2・PGI2・TXA2 もそれぞれの合成酵素 (PGFS, PGES, PGIS, TxS) により産生され、固有の受容体に作用する。神経細胞において、PGD2・PGE2・PGI2 はそれぞれの受容体を介して、細胞保護作用を示すことが知られている

(図 1-3)

。脳卒中およびアルツハイマー病の患者脳において、PGD2 が増加し、COX2 阻害剤が症状を改善することが知られている。それらのビトロモデルにおいて、sPLA2 および A β による神経細胞死に先立ち PGD2 が増加し

(図 1-4)

、COX2 阻害剤により細胞死および PGD2 増加のいずれも抑制されることから [Yagami et al., Br J Pharm. (2001) 134, 673; Mol Pharmacol. (2002) 61, 114; J Neurochem. (2002) 81, 449]、脳卒中およびアルツハイマー病の共通メディエーターとして PGD2 が示唆された。

(図 1-5)

しかしながら、PGD2 により神経細胞死が誘導されたものの、その受容体ブロッカーは細胞死を抑制しなかった

(図 1-6)

。また、PGD2 受容体 ブロッカーは sPLA2 および A β の神経細胞毒性を軽減することも無かった。さらに、神経細胞膜に PGD2 の特異的結合部位はほとんど検出されず、PGD2 受容体の mRNA 発現量が脳実質において他組織よりかなり低いという報告を支持する結果となった [Yagami et al., Exp Cell Res. (2003) 291, 212]

(図 1-7)

。PGD2 は、脳卒中およびアルツハイマー病の共通因子として考えられたが、神経細胞にその受容体が存在していないにも関わらず、どのようにして神経細胞を死に至らしめているのであろうか？それを解明することが、本研究室の課題 I となった。