

ホスホジエステラーゼ阻害剤Cilostazolが若齢マウスの学習課題遂行に及ぼす効果



柳井修一・遠藤昌吾

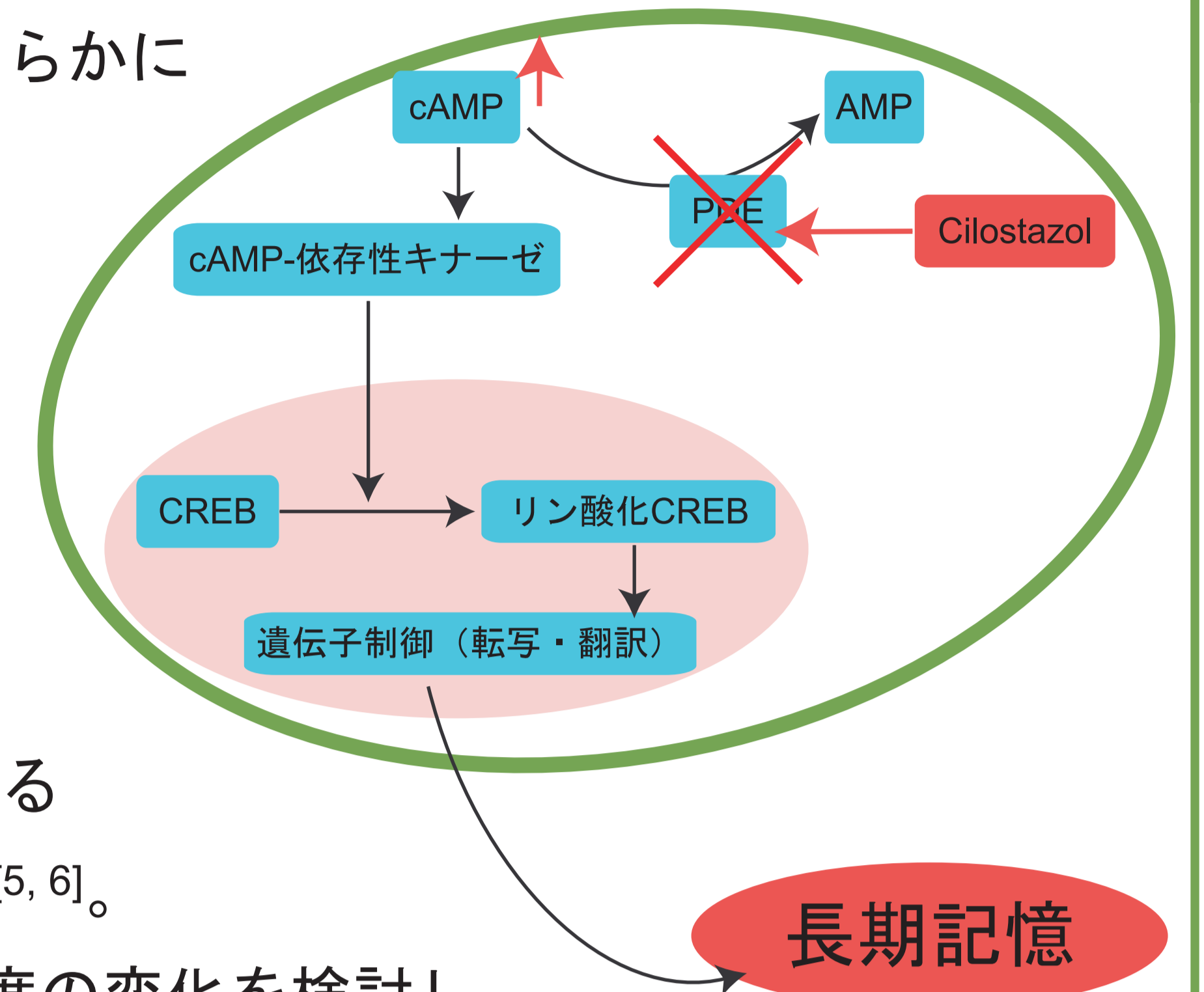
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム
(東京都老人総合研究所)

背景と目的

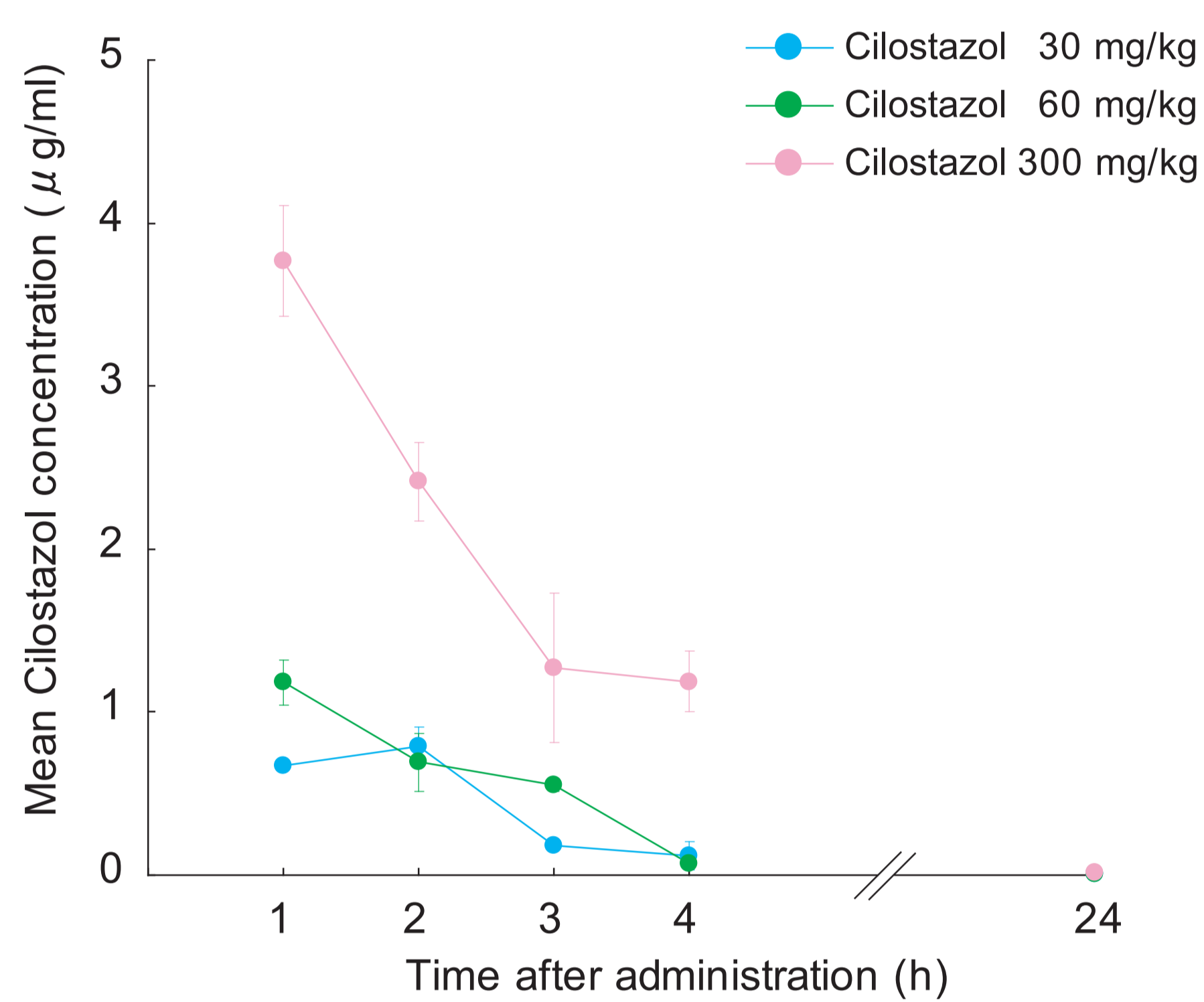
様々な動物においてcAMP-cAMP-依存性キナーゼ-CREB系が長期記憶に重要な役割を果たすことが明らかにされている。細胞内で生成されたcAMPはホスホジエステラーゼ (Phosphodiesterase, PDE) により分解される。それゆえ、PDEの阻害剤は細胞内cAMP濃度を上昇させ、cAMP系の生理機能を増強することが考えられる。PDEは11のファミリーに分類され (PDE1-11)、そのうち主に神経系に存在するPDE4の阻害剤 (Rolipram) がバーンズ広場迷路 (マウス、加齢)^[1]や放射状迷路課題 (ラット、スコポラミン性)^[2]、受動回避課題 (マウス、スコポラミン性)^[3]などにおいて学習機能を向上させることが報告されている。

我々が着目するPDE3の特異的阻害剤であるCilostazol (プレタール) は抗血小板剤として処方されており、脳梗塞発症後の脳卒中の再発を抑制することが報告されている^[4]。PDE4と同様神経系にも存在するPDE3でも学習機能を向上させる効果が期待されるが、PDE3と学習機能の関係性を検討した研究は少ない^[5, 6]。

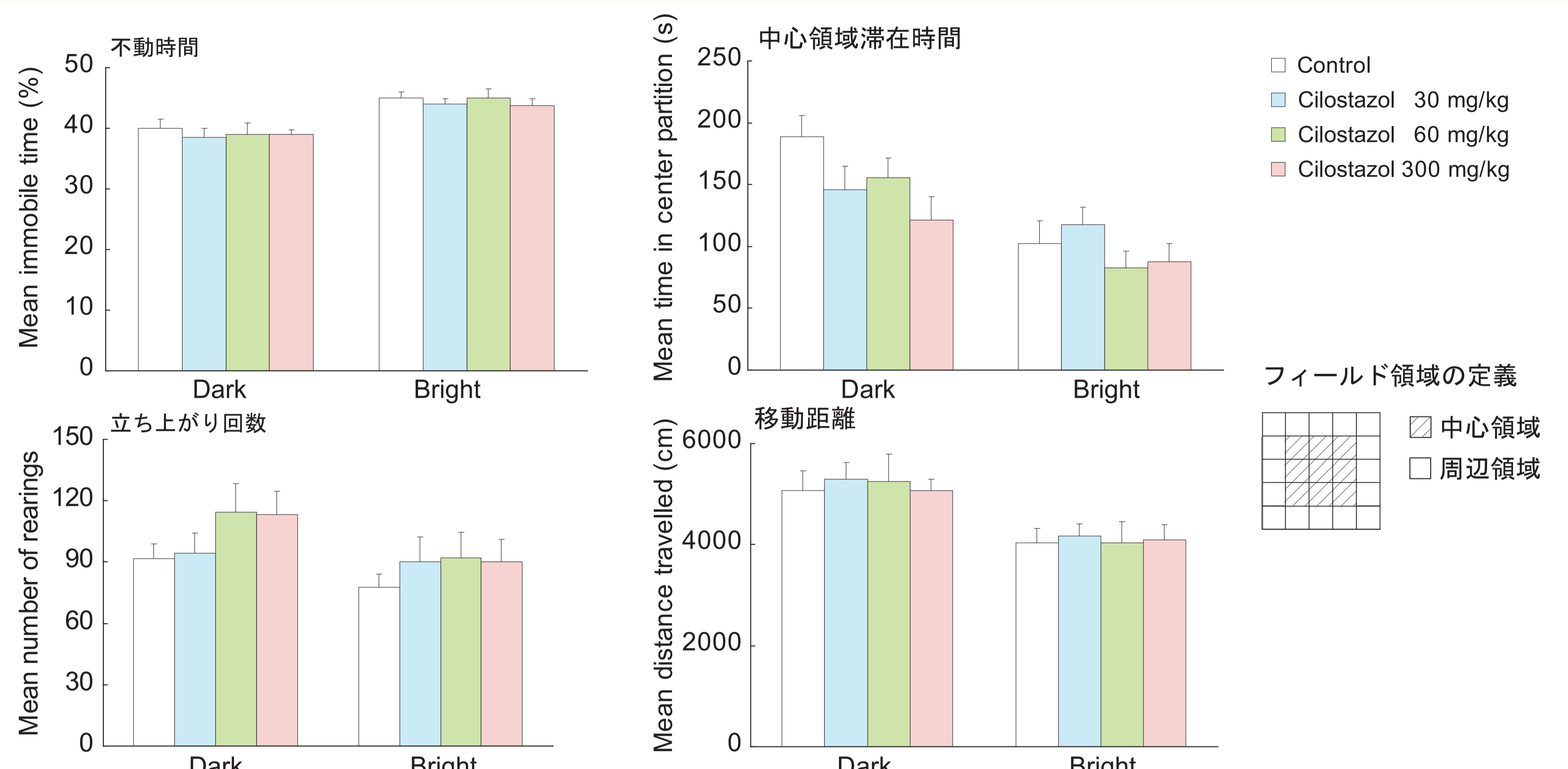
本研究ではCilostazolの認知機能への影響を明らかにするために、Cilostazol投与に伴う血中Cilostazol濃度の変化を検討し、また、Cilostazolが若齢マウスの学習課題遂行に及ぼす効果を検討した。



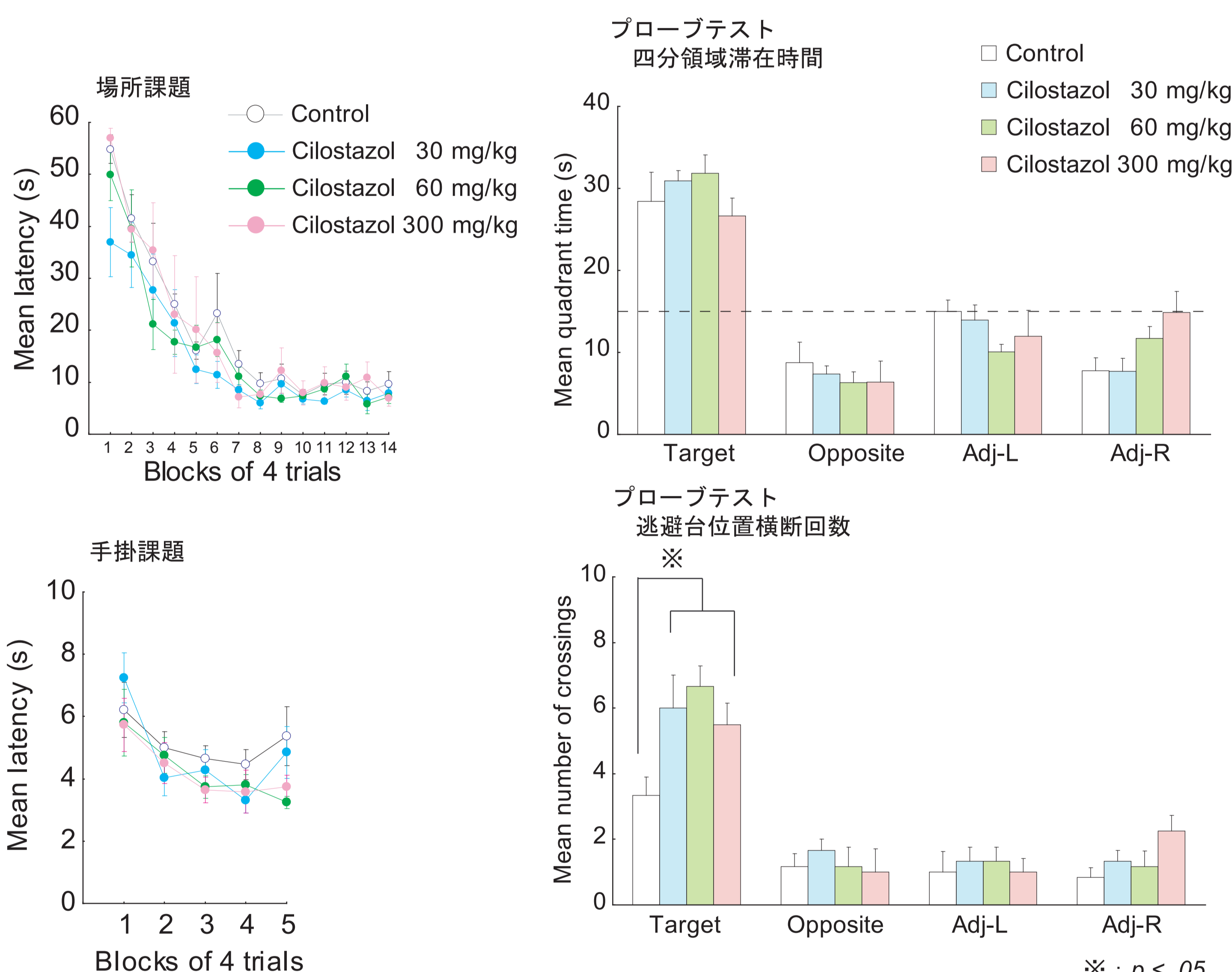
結果



血中Cilostazol濃度



オープンフィールド



モリス型水迷路

結論

- ・ 血中Cilostazol濃度は投与量に依存的であり、また投与後は時間依存的に低下した
- ・ オープンフィールドの活動量と不安傾向、モリス型水迷路の場所及び手掛課題獲得、プローブテストの四分領域滞在時間に4群間で有意な差は見られなかった
- ・ 詳細な空間記憶の指標である逃避台位置横断回数は、統制群と比較してCilostazolを投与した3群のほうが有意に多かった

Cilostazolは活動量や不安傾向、遊泳に必要な運動機能に変化をもたらすことなく、空間記憶のうち詳細な空間記憶を必要とする指標において記憶を向上させる (記憶を精緻化させる) 効果を有すると考えられる

方法

被験体

雄のC57BL/6Jマウス
血中Cilostazol濃度解析: 85匹
行動解析: 24匹

血中Cilostazol濃度

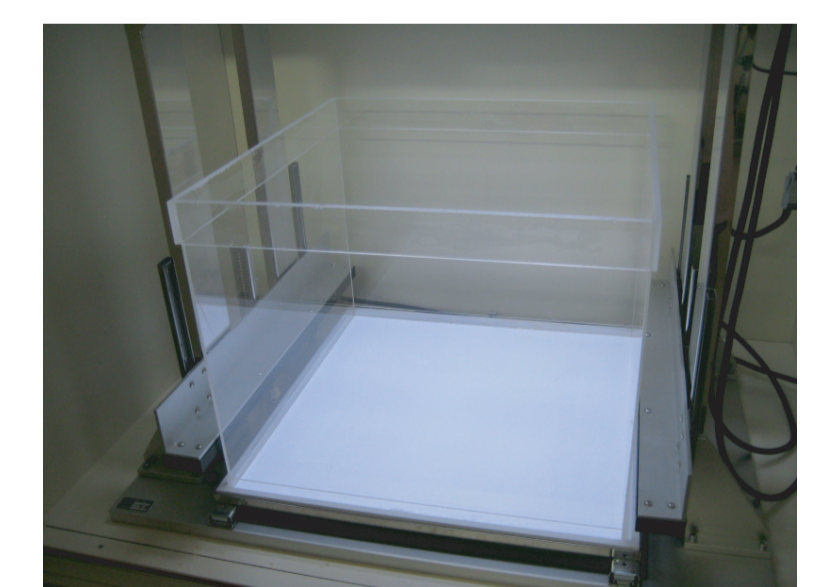
30, 60, 300 mg/kgのCilostazolを混餌により投与。
飼料完食1, 2, 3, 4, 24時間後いずれかの時点で全採血。
HPLC法による血清中Cilostazol濃度の分析。

行動解析

10週齢でハンドリング及びグループ分けを行った後、
間歇給餌 (統制飼料) を開始。
Cilostazolが0 (統制飼料), 30, 60, 300 mg/kgとなるよう
飼料を与え、飼料完食30分後から行動課題を開始。

オープンフィールド

50 cm四方のフィールドを15分間探索
Day 1: 30 lx (Dark condition)
Day 2: 120 lx (Bright condition)

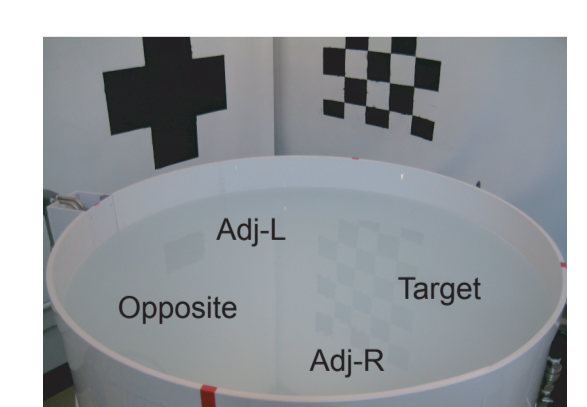


モリス型水迷路

場所学習: 不可視逃避台への逃避
4試行/日 × 14日間



プローブテスト: 逃避台を取り去り、遊泳
60秒 × 1試行



手掛学習: 可視逃避台への逃避
4試行/日 × 5日間



文献

- [1] Bach ME et al. (1999) Age-related deficits in spatial memory are correlated with deficits in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**, 5280-5
- [2] Egawa T et al. (1997) Rolipram and its optical isomers, phosphodiesterase 4 inhibitors, attenuated the scopolamine-induced impairments of learning and memory in rats. *Jpn Pharmacol*, **75**, 275-81
- [3] Imanishi T et al. (1997) Ameliorating effects of rolipram on experimentally induced impairments of learning and memory in rodents. *Eur J Pharmacol*, **321**, 273-8
- [4] Shinohara Y et al. (2010) Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, **9**, 959-68
- [5] Hiramatsu M et al. (2010) Cilostazol prevents amyloid β peptide (25-35)-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *Br J Pharmacol*, **161**, 1899-912
- [6] Park SH et al. (2011) Protective effect of the phosphodiesterase III inhibitor cilostazol on amyloid β -induced cognitive deficits associated with decreased amyloid β accumulation. *Biochem Biophys Res Commun*, **408**, 602-8