



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar



Immunopharmacology and inflammation

Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, attenuates LPS-induced inflammatory response in murine macrophage cell line RAW 264.7 through inhibition of nuclear factor kappa B translocation



Mikihiko Arikawa^{a,b,*}, Yoshihiko Kakinuma^c, Tatsuya Noguchi^d, Hiroshi Todaka^b, Takayuki Sato^b

^a Department of Natural Science, Faculty of Science, Kochi University, Akebono, Kochi, Japan

^b Department of Cardiovascular Control, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japan

^c Department of Physiology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^d Department of Cardiology, Neurology and Aging Science, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japan

ドネペジルは、RAW264.7 マクロファージにおいて、LPS 刺激で誘発される NF- κ B の核移行を抑制することにより抗炎症作用を示す。

有川 幹彦・柿沼 由彦・野口 達哉・戸高 寛・佐藤 隆幸

European Journal of Pharmacology, 2016; 789: 17-26.

【背景】

我々は、迷走神経刺激により放出された神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) が虚血障害から心筋を保護することで、慢性虚血性心不全モデル動物の生命予後が改善されることを見出した。さらに、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルが、心筋梗塞急性期における心破裂リスクを減少させ、心筋梗塞慢性期における心機能低下の進行を妨げることを明らかにした。ドネペジルはアルツハイマー型認知症の治療薬で、内在性の ACh レベルを上昇させることにより副交感神経活動を活性化させる。しかしながら、ドネペジルの心筋保護作用の機序はまだ完全には明らかになっていない。本研究では、マウスマクロファージ細胞株 Raw 264.7 を用いて、ドネペジルが抗炎症作用を持つという仮説を検証した。また、ドネペジルの抗炎症作用とコリン作動性抗炎症経路 (cholinergic anti-inflammatory pathway) との関連性について検討した。

【方法と結果】

まず、マクロファージ Raw 264.7 に対するドネペジルの細胞毒性について検討を行い、細胞への前処理条件として 100 μ M ドネペジルの 16 時間と設定した。その後、リポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) による炎症刺激 (10 ng/ml, 3 時間) を行い、炎症性因子の発現を Western blot 法および RT-PCR 法を用いて検討することによりドネペジルの抗炎症作用を評価した。その結果、ドネペジルは LPS 刺激により誘導される腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)、インターロイキン (Interleukin, IL) -1 β 、IL-2、IL-6 and IL-18 などの様々な炎症性因子の発現量を有意に低下させた。また、LPS 誘発性の核因子 kappa B

(Nuclear Factor kappa B, NF- κ B) の核への移行を抑制した。これらの結果は、ドネペジルが抗炎症作用を有することを示している。しかしながら、ドネペジルのマクロファージ炎症反応に対する抑制作用は ACh によって再現されず、ACh 受容体阻害剤 (10 μ M atropine, 10 μ M mecamylamine) によって阻害されなかった。さらには、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (100 μ M galantamine, 100 μ M physostigmine) は LPS 刺激によるマクロファージ炎症反応を抑制しなかった。これらの結果は、ドネペジルの抗炎症作用、すなわち TNF や IL などの LPS 誘発性の炎症性サイトカイン放出と NF- κ B の活性化を抑制する作用は、コリン作動性抗炎症経路を含まないこと、また、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とは別機構によるものであることを示している。

【結論】

本研究では、ドネペジルが抗炎症作用を有し、それは本来のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とは独立して働くことを明らかにした。これにより、ドネペジルは、虚血性心不全病態の心筋リモデリング過程において、心筋梗塞急性期に起こる炎症反応を抑制することにより心筋保護に貢献していると考えられる。

DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.06.053