

## 新 適 塾

### 第 3 回 「難病への挑戦」

日 時：平成 22 年 9 月 15 日（水） 18：00～20：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル 8 階 801～802 号室

## アルツハイマー病根本治療薬の開発の可能性を探る

コーディネーター：山下 俊英 教授（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学）

菊池 章 教授（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学）

#### 1. 講 演（18：00～19：00）

杉本 八郎（京都大学大学院薬学研究科 最先端創薬研究センター 客員教授）

#### 2. 懇親会（19：00～20：00） 6 階 603・604 号室

#### 講師略歴

学 歴	昭和 36 年 3 月	東京都立化学工業高校	卒業
	昭和 44 年 3 月	中央大学理工学部 工業化学科	卒業

職 歴	昭和 36 年 4 月	エーザイ株式会社入社研究所（合成）	研究員
	平成 12 年 4 月	同社 理事 創薬第一研究所	所長
	平成 15 年 4 月	京都大学大学院薬学研究科	寄付講座「創薬神経科学講座」教授
	平成 17 年 4 月	中央大学理工学部	客員教授（兼任）
	平成 22 年 4 月	京都大学大学院薬学研究科	最先端創薬研究センター 客員教授
	平成 22 年 7 月	理研	客員主幹研究員（兼任）
	平成 22 年 7 月	静岡大学工学部	客員研究員（兼任）

#### 次回：第 3 回の予定

日 時：

演 者：

演 題：

詳細はホームページ <http://www.senri-life.or.jp/>

公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団 新適塾に掲載いたします。

# アルツハイマー病根本治療薬の開発の可能性を探る

杉本 八郎

京都大学大学院薬学研究科

最先端創薬研究センター

客員教授

はじめに

アルツハイマー病 (AD) 患者は世界全体が高齢化社会に移行しつつあることから今や世界的規模で問題になってきている。一昔まえは米国ではADは go home disease と呼ばれていた。患者が病院に来て医師があなたはADですと診断しても治療する方法がなかったのだ。しかし今は少し事情が変わってきた。治療薬が登場したのだ。はじめに登場したのがタクリン、次にドネペジルさらにリバスチグミン、ガランタミンと続く。これらはコリン仮説に基づいて開発に成功した。さらにコリン仮説ではないものも現れたNMDA受容体拮抗作用によるメマンチンである。しかしこれらはいずれもADを根本から治す薬剤ではない。

## 1. コリン仮説

1970年代に Davies,P.<sup>3)</sup>らや Perry,E.K.<sup>4)</sup>はアルツハイマー病の患者はアセチルコリン作動性神経の障害と記憶が深く関わることを論文に報告した。ここからコリン仮説が生まれた。そのメカニズムは神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の働きを止めることによって、アルツハイマー病患者の脳内 ACh を増加させ記憶を改善するものである。コリン仮説ではタクリン、ドネペジル、リバスチグミンそしてガランタミンがあり、NMDA受容体拮抗薬としてメマンチンがあるが、世界で最も多く使われているものがドネペジルである。しかしいずれも対症薬でありADの進行を止めるものではない。それではADの根本治療薬の可能性はあるのだろうか。

## 2. 根本治療薬の可能性

いまADの原因物質と考えられているものにベータアミロイドの凝集塊である老人斑とタウタンパク質が異常にリン酸化されてできる神経原線維変化がある。AD患者の脳内にあるこれらの原因物質を除去もしくは生成されなくすることによってADの進行を止める可能性が見えてきた。

### 1) ベータアミロイド仮説

ベータアミロイド ( $A\beta$ ) は前駆体である amyloid precursor protein (APP) から  $\beta$ -secretase (BACE1 と示すこともある) と  $\gamma$ -secretase の2つの酵素によって切り出されてくる。 $A\beta$  のモノマーは神経毒性を示さず、そのオリゴマーが毒性を示すといわれている。創薬のアプローチにはこれらの酵素の働きを止めてしまえば  $A\beta$  は産生されないことになる。世界のAD治療薬の研究者たちはBACE1の阻害薬と  $\gamma$ -secretaseの阻害薬の研究がかなり進んでいていくつかの化合物は臨床の第2相もしくは第3相治験に入っている。

酵素阻害作用ではないが  $A\beta$  の凝集した結果にできるオリゴマーが毒性発現物質であるのなら凝集抑制薬の開発も治療薬の可能性がある。

しかし最近いくつかの臨床治験の第2相または第3相治験の結果が公表された。そのひとつは  $\gamma$ -secretase の modulator である R-flubiprofen がある。  $\gamma$ -secretase 阻害

薬は Notch タンパク質の働きも阻害してしまうために副作用が懸念されていた。そこで登場したのが Notch に影響しない  $\gamma$ -secretase の modulator が注目された。第3相臨床試験の結果は期待されたものではなかったため、開発は中止された。また A $\beta$  の凝集抑制剤では 3APS (3-aminopropansulfonic acid) の第3相臨床試験の結果が公表された。しかし結果は用量依存性が認められなかったことから開発は中止された。これらの臨床試験の公表と相前後して A $\beta$  のワクチンの第2相臨床試験の結果が判明した。おそらく A $\beta$  仮説で世界が最も注目したのが A $\beta$  のワクチンではないだろうか。1999 年にエラン社が Nature に発表した A $\beta$  ワクチンの効果は驚くべき作用を示した。この論文を読んだときに AD の根本治療薬の成功は遠からずして実現されるのではないかと感じたものだった。しかし開発の当初から若干懸念されていた脊髄脳炎が第2相臨床試験の途中で発見された。エラン社は臨床試験を続行することを断念した。

## 2) タウ仮説 (タウタンパク質凝集によりできる神経原線維変化)

タウタンパク質は何らかの要因で異常にリン酸化されると微小管から脱落する。それが凝集した結果に生成されるのが神経原線維変化である。リン酸化されたタウの凝集塊が神経毒性を示すといわれている。そこから創薬のアプローチが見えてくる。ひとつはタウタンパク質のリン酸化を阻害する薬剤の開発、もうひとつはタウタンパク質がリン酸化されて生成され凝集するところを抑制するという方法である。創薬のアプローチとしてはベータアミロイド仮説に基づくものが先行したためかタウ仮説による創薬研究はあまり進んでいない。ひとつだけ臨床試験に入っているものがある、それはタウタンパク質の凝集を抑制する作用による治療を試みているメチレンブルーである。第2相臨床試験に入っている。

またタウタンパク質のリン酸化阻害作用による創薬は過去に試みられているが成功していない。私見によると AD の原因物質が A $\beta$  の凝集塊とリン酸化されたタウの凝集塊であるという仮説に依拠して考えるとき、AD の根本治療薬の可能性はそのいずれの凝集塊をも減少または産生を抑制するものでなければいけないと考える次第である。

おわりに

ベータアミロイド仮説に基づく薬剤はたくさんの化合物が臨床試験に入っている。21世紀の医学薬学の主要なテーマのひとつの AD 根本治療薬の開発がある。ベータアミロイドかタウタンパクかどちらかまたはその両方が必要なコンセプトなのか、現状からは予測することは難しい。しかしこの数年の後に結果が判明する。いま私たちはわくわくする時点にいることは間違いない。私自身はベータアミロイド仮説とタウタンパク質仮説のいずれにも作用示す化合物を得ている。この化合物の開発状況についてその一部を当日発表させていただく。