治療薬シリーズ(21) アルツハイマー病①

アルツハイマー病治療薬の基礎

山西 嘉晴¹⁾, 上野 正孝²⁾, 小倉 博雄³⁾

要約：アルツハイマー病 (AD) はかつて non-treatable と言われてきた。しかし近年、コリン仮説に基づいた創薬研究からコリンエステラーゼ阻害薬が開発され、薬物治療の対象となった。現在ではタクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンが上市されている。さらに NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンが承認されている。一方、AD の根本治療の研究開発も進められており、AD の原因および発症に密接に関与しているとされるアミロイド・ β タンパク ($A\beta$) に関する研究から、 $A\beta$ の産生・代謝に関与する酵素阻害薬および免疫療法などが開発されてきている。将来これらの研究成果が実を結び実際の治療に寄与していくことを期待したい。

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) 治療薬の創薬研究の変遷は、その病態を解明しようとする基礎研究の進展とともに発展してきたことができる。1970 年から 80 年代にかけて古典的な神経伝達物質やその生合成あるいは分解酵素の活性測定やシナプトゾームへの取り込み測定などの技術が確立し、シナプス間隙で繰り返し分泌されている神経伝達メカニズムが詳細に研究されてきた。これらの研究は向精神薬をはじめとする多くの中枢神経系作用薬を生むことになるが、AD においても神経伝達メカニズムからみてどのような変化が患者脳で見られるかという観点に立って研究が進められ、中枢性コリン作動性神経の異常が見出された。この知見をもとに AD の病態が中枢性コリン作動性神経の障害に依存するとする「コリン仮説」が唱えられた(1)。この仮説は AD の病因を説明するまでには至らなかったものの、AD に対して現在最も通常に処方されているコ

リンエステラーゼ (ChE) 阻害薬に繋がっていくことになる。

神経伝達メカニズムに基づく創薬研究が実用化に向けて進められている一方で、遺伝子工学や分子生物学の飛躍的な進展を背景として AD 患者脳で蓄積される老人斑や神経原線維変化の構成成分の研究が進められ、それが何であるかが徐々に解明されてきた。また、家族性 AD の遺伝学的な研究から AD の発症に関与する遺伝子的変化が解明されてきた。その中で、老人斑の主要タンパクであるアミロイド・ β タンパク ($A\beta$) の前駆体タンパク APP に特定の突然変異がある場合に AD に罹患することが明らかになり、その他の証拠とともに $A\beta$ が病因であるとする「アミロイド仮説」が提唱された。この仮説をもとに創薬研究においても AD の進行を止める、あるいは遅延させることを狙いとする疾患修飾薬の研究が進められており、 $A\beta$ の切り出しおよび代謝に関与する酵素阻害薬や免疫療法などのいくつかは現在臨床試験の段階にある。

本稿では、これらの AD 創薬の基礎研究の流れに沿って、前半ではコリン作動性神経賦活薬を中心として AD 症状改善薬について、その後に脳神経保護作用薬とアミロイド仮説に則った薬剤について概観し、AD 治療薬の新薬開発の現状を述べてみたい。

2. 脳内コリン作動性神経の賦活

アセチルコリンは神経終末でコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) によりコリン (choline) とアセチル CoA から生合成される。この ChAT の活性が、AD 患者脳の脳皮質あるいは海馬において同年齢の対照群に比較し著しく低下していることが見出された。脳皮質あるいは脳辺縁系のコリン作動性神経の投

キーワード：アルツハイマー病治療薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、アミロイド仮説

¹⁾ 東京大学大学院薬学系研究科 産学連携共同研究室 (エーザイ) (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

エーザイ株式会社 創薬研究本部 ²⁾ 創薬戦略企画室, ³⁾ 創薬第一研究所 (〒300-2635 つくば市東光台 5-1-3)

e-mail: yyamani@mol.f.u-tokyo.ac.jp y-yamanishi@hhc.eisai.co.jp 原稿受領日: 2007 年 9 月 13 日, 依頼原稿

Title: Basic research for Alzheimer's disease drugs. Author: Yoshiharu Yamanishi, Masataka Ueno, Hiroo Ogura

射欠損というこの障害像は、その後も多くの研究者によってADの主たる病態変化として確かめられてきた。Whitehouseらは1982年に大脳皮質へ投射する上向性コリン作動性神経の神経細胞に富むMynert核において大型神経細胞の脱落がAD患者脳では顕著に認められることを報告した(2)。このことは脳内の特定のコリン作動性神経群の障害がADでは生じているということを示す。これらの知見からADの病態において脳内のコリン作動性神経の障害が重要であろうと考える「コリン仮説」に至った(1)。

コリン作動性神経の障害によってADの症状が現れるとすると、この神経系を何らかの方法で賦活することができれば症状の軽減が期待できる。パーキンソン病では脳内のドパミンを補充する療法としてレボドパが用いられ、優れた効果を示すことが知られている。そのアナロジーから、ADにおいても脳内のアセチルコリン・レベルを高め、あるいはコリン作動性神経を賦活することができればADに有効であろうと考えられた。最初に検討されたのはレシチン(lecithin)あるいはその成分でアセチルコリンの前駆体であるコリンであったが、臨床的にその有効性を証明することはできなかった。その理由としては、脳内に有効に取り込まれて臨床上有意味のある程度にアセチルコリンのレベルを上昇させるには至らなかったためと推測される。ムスカリン性アセチルコリン受容体のアゴニストに関しては、ある程度有効であったケースが見られたことから薬効は有していると予測されたが、末梢性アセチルコリン受容体刺激による副作用と主薬効とのバランスを取ることに困難があったと考えられる。これらの試みの中で唯一ChE阻害薬のみが臨床研究で有効性を確立し、現在AD治療薬として実用化されているのが現状である。

ChEはアセチルコリンを水解しコリンと酢酸に分解する酵素で、コリン作動性神経のシナプスにおいてアセチルコリンを不活性化す。フィゾスチグミン(physostigmine)は強力なChEの競合的な阻害薬で、少数例の臨床試験でその有効性が検討された。結果は概ねある程度有効性を示したが、効果がなかったとする報告も見られ、全体としては一定の結果が得られなかった。この理由としてフィゾスチグミンはヒトでの血中半減期が極端に短く(15~30分)、末梢性の副作用が強いため十分な効果が得られなかったものと考えられる。Summersらは古くから知られているChE阻害薬のタクリン(tacrine; Pfizer)をAD患者に経口投与してプラセボを対照とする二重盲検試験を実施し、その有効性を報告した(3)。コリン作動薬がAD

の対症療法剤になり得る可能性を示すこの報告の衝撃は大きく、その後のコリン作動性薬剤の臨床開発に拍車をかけた。後にタクリンは多施設による臨床試験が米国で改めて実施され、当初報告されていたほどではなかったものの緩和な認知機能改善作用が認められ、1993年に米国で承認されるに至った。しかし、同時に肝機能障害の副作用が高率に出現することも明らかになった。

このように従来のChE阻害薬は狙いとする薬理作用は有していたものの、薬としての資質が充分ではなかった。既存の阻害薬のこの反省から、脳内移行性が高く末梢性の副作用が少なく、かつ体内利用率が良好で持続性が長い次の世代のChE阻害薬の出現が望まれた。そして登場してきた薬剤が、現在グローバルにAD治療薬として処方されているドネベジル(Eisai/Pfizer)(4)、リバスチグミン(Novartis)、ガランタミン(Sanochemia/Janssen)である。国内では、ドネベジルのみが承認されている。

ChE阻害薬が上市されコリン作動性神経の賦活をターゲットとするAD治療薬の創薬研究は一段落した感があるが、それでも現在もなおより良い薬を求めて創薬努力が払われている。ChE阻害薬については、phenserine(TorreyPines Therapeutics; PhaseIII)やhuperzineA(NIA/Georgetown Univ; PhaseII)などが海外で臨床試験中である。Phenserineはフィゾスチグミン誘導体であり、ChE阻害作用と、血漿中あるいは脳脊髄液中のA β を低下させる作用を併せ持っているといわれている。HuperzineAは世界最強のChE阻害薬であり、グルタミン酸毒性も軽減するという1週1回型の経皮製剤が海外で試みられている。

アセチルコリン受容体アゴニストに関しては、ニコチン性アセチルコリン受容体(ニコチン受容体)のアゴニストの臨床研究が現在も進められている。Ispronidine(AstraZeneca/Targacept; PhaseII)は $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対する親和性は高く、大脳皮質におけるアセチルコリンの遊離を促進し、記憶増強作用を示すと報告されている。DMXB-Anabaseine(CoMentis; PhaseII)やSSR-180711(Sanofi-Aventis; PhaseI)などは α_7 ニコチン受容体に高い親和性を有するアゴニストである。 α_7 ニコチン受容体は海馬、大脳皮質など記憶・学習と関連の深い部位での発現が高く、グルタミンの放出にも関与するともいわれている。更に、 α_7 ニコチン受容体はA β との親和性が高く、そのアゴニストがA β により障害されたLTPを改善したという報告もあり、動物実験でも認知機能の改善が示さ

れている。このため症状改善に加えて病態の進行抑制の可能性も考えられる。一方、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストについては、NGX-267 (TorreyPines Therapeutics; PhaseI) のみが臨床段階にある。このアゴニストは、 $A\beta$ 産生に対して抑制する作用が知られており、臨床効果が期待される。

3. コリン系以外の神経系をターゲットとした薬剤

AD においては中枢性コリン作動性神経以外のセロトニン系やノルエピネフリン系を代表とするモノアミン神経系についても障害を受けていることが知られていることから、これらをターゲットとする研究も行われている。また、セロトニンの受容体サブタイプやヒスタミン H_3 受容体は、神経回路を介してコリン作動性神経を含めた種々の神経系に対して修飾的に働いていることが示されてきたことからこのような受容体をターゲットとした AD 治療薬の可能性も現在臨床で試されている。

5-HT_{1A} 受容体はコリン系およびグルタメート系に抑制的に働いているといわれている。Lecozotan (Wyeth-Pharmaceuticals; PhaseII/III) は 5-HT_{1A} アンタゴニストで、5-HT_{1A} 受容体に対する親和性が高く選択性も高い。臨床試験においては ChE 阻害薬併用時の AD 患者への効果を検討中である。5-HT₄ 受容体は中枢神経系では大脳辺縁系など記憶・学習に重要な部位に多く、アセチルコリンの遊離にも関与すると言われている。PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline; PhaseII) は 5-HT₄ パーシャル・アゴニストであり、AD 領域での臨床開発が進められている。5-HT₆ 受容体についてはアンタゴニストである GSK-742457 (GlaxoSmithKline; PhaseII) がドネベジルとの比較で臨床研究が進められている。5-HT₆ 受容体は中枢神経系での発現が高く、アセチルコリンやグルタメートの遊離を抑制的に制御しており、そのアンタゴニストは記憶学習機能を改善する可能性があると考えられている。

ヒスタミン H_3 受容体はアセチルコリンをはじめ複数の神経伝達物質の遊離を調整していると言われ、AD での臨床研究が進められている。GSK-189254 (GlaxoSmithKline; PhaseI/II) は H_3 受容体アンタゴニストであり、マイクロダイアリシス試験ではアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドパミンの遊離亢進作用が示されている。

その他の症状改善薬としては、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン等のモノアミン再取り込み阻害

薬である NS 2330 (NeuroSearch; PhaseII にあったが 2006 年 1 月に中断)、ベンゾジアゼピン受容体インバーズ・アゴニストである AC 3933 (Dainippon Sumitomo Pharma; PhaseII) や S-8510 (Shionogi/Glaxo SmithKline; PhaseII) が臨床段階にある。また、神経伝達物質系以外では PDE type IV 阻害薬 MK-0952 (Merck Sharp & Dohme; PhaseII) の臨床開発も進められている。この種の阻害薬の場合、前臨床試験では認知機能改善の報告が多いものの、主作用と嘔吐などの副作用との乖離が課題になると考えられる。

4. 脳神経保護作用薬

脳神経保護薬は神経細胞の変性・脱落の抑制が期待されている。メマンチンは NMDA 受容体拮抗薬でグルタミン酸の神経細胞毒性に対し、抑制作用を示す (5)。また、脳内グルタミン酸神経系の異常興奮に対し抑制作用を示して、神経細胞死を抑制することが報告されている。臨床的には中等度から高度 AD に対し有効性が証明されており、欧米で承認されている。国内では第 III 相試験中 (Asubio Pharma) である。T-817MA (Toyama; PhaseI) は $A\beta$ 毒性に対する神経保護作用や tau トランスジェニック・マウスでの有効性が示されており、臨床試験中である。Dimebolin (Medivation; PhaseII) は神経保護作用を有する薬剤で、軽度・中等度の AD 患者を対象としたロシアの臨床試験において改善が認められた。本薬は抗ヒスタミン薬として用いられていた薬剤であり NMDA 受容体拮抗作用などの多様な作用も報告されているが、その作用メカニズムについてはまだ不明な点が多い。

5. アミロイド仮説に基づく創薬ターゲット

アルツハイマー病患者脳では老人斑という特徴的な病理的な変化が見られることは古くから知られていた。Glennner と Wang は 1984 年にアルツハイマー病の脳血管に付着したアミロイドからその構成成分を同定し、それが $A\beta$ であることをはじめて報告した (6)。その後 $A\beta$ が前駆体タンパクの APP から切り出され生成すること、そして APP 遺伝子が 21 番染色体上にあることが明らかとなった。家族性 AD について遺伝子解析を行った結果、APP 上に変異が発見され、その変異が $A\beta$ の過剰な産生や $A\beta$ の中でも長鎖で神経毒性の強い $A\beta_{42}$ の産生割合を増加させることが示された。孤発性 AD 脳においても同様に $A\beta$ が蓄積していることから、「アミロイド仮説」が広く支持を受けるようになった。現在、想定されている創薬ターゲットとしては、 $A\beta$ 産生に関与する 2 つのプロテアーゼ (β セ

図1 アミロイド仮説に基づいた創薬ターゲット

クレターゼおよび γ セクレターゼ)の阻害, 免疫療法を含めたA β 分解・除去の促進または誘導, A β 重合の抑制などが挙げられる(図1)。

1) A β 産生の抑制

A β 産生には β セクレターゼおよび γ セクレターゼの2種のプロテアーゼが関与しており, 両酵素を対象とした阻害薬開発が進められている。 β セクレターゼは単一タンパクとして活性を示すが, γ セクレターゼはプレセニリンを中心とした高分子タンパク複合体として活性を示すことが知られている。

γ セクレターゼに関しては早期に経口有効性を持つ低分子阻害剤が数社から報告された。活性中心のアスパラギン酸残基に結合する遷移状態模倣型, DAPT・ベンゾジアゼピン型などのジペプチド型, スルホンアミド型が発表されている。中でもEli Lilly社のLY450139に関してはAD患者を対象とした第II相臨床試験段階にある。但し, これまでに報告されている γ セクレターゼ阻害薬の多くは発生に重要な機能分子であるNOTCHのプロセッシングをも阻害することから, 免疫系および消化管粘膜など細胞分裂の活発な組織に副作用発現の懸念があることも指摘されている。最近では, A β 産生阻害とNOTCHへの副作用との乖離がある阻害薬が発表されている。一方, 非ステロイド性抗炎症薬(sulindac, flurbiprofenなど)が γ セクレターゼ活性を修飾し, 神経毒性の強いA β_{42} 分子の産生を抑制することが明らかとなってきた。Flurbiprofenの光学異性体であるTarenflurbil(Myriad Genetics)が海外で第III相試験段階であり, そのA β に対する

産生抑制作用はシクロオキシゲナーゼ阻害活性に依存せず, 非ステロイド性抗炎症薬の構造特性によるものであることが明らかとなった。この化合物は, NOTCH分子のプロセッシングには作用せずに γ セクレターゼを修飾して長鎖A β_{42} の産生抑制作用を示すことが知られている。

APPからA β が切り出される際の β 部位に関与する主な β セクレターゼがBACE-1であるということが1999年に明らかにされた(7)。BACE-1はその構造解析結果から酵素活性ポケットが大きいとされており, 当初は遷移状態アナログ型ペプチド性阻害薬が発表された。これらは分子量が大きく, 血液脳関門を通過せず, 脳室内投与以外では効果を示さなかった。有力な低分子 β セクレターゼ阻害薬の開発は難航していたが, 最近により低分子の経口投与可能な化合物が見出されてきている。

2) A β 重合の抑制

Tramiprosate(Neurochem; PhaseIII)は可溶性A β に結合することによりA β ペプチドの重合を阻害し, 老人斑の形成を妨げることから, ADの進行を抑制することが期待される。最近, 第III相臨床試験の結果について, その有効性が確認できなかったと発表された。またPBT-2(Prana Biotechnology; PhaseII)はキノホルム(Clioquinol)の誘導体で, A β の重合に関与する亜鉛および銅イオンに結合し, 老人斑形成を阻害する化合物である。ADの進行に対する抑制作用について今後検証されると思われる。

3) A β の分解・除去

脳からA β を除去する治療法として免疫療法がある。1999年にElan社のSchenkらは脳内にA β が蓄積するAPPトランスジェニックマウスをA β ペプチドで免疫することにより、脳内A β の蓄積が著しく減少するという驚くべき発見をした(8)。この発見をもとにA β_{42} ペプチドを用いたElan/Wyeth社のワクチンAN-1792の開発が始められた。しかしながらこのワクチンの接種を受けた患者の6%程度に脳炎の発症が認められたため、その臨床開発は前期第II相試験の段階で中止された。ワクチン接種を受けた患者の死後脳の病理学的診断では老人斑の明らかな減少が認められた。また、抗体価の上昇を示した患者に関しては神経機能の改善が示唆されることが報告された。ワクチン接種で認められた脳炎の発症には細胞性免疫が、また、病態進行抑制には液性免疫の関与が想定されたことから、液性免疫のみを選択的に上昇させるワクチンや液性免疫の主体をなす抗体投与による受動免疫治療に関心が集まっている。国立長寿医療センターの田平らは、選択的に液性免疫を誘発する狙いでアデノ随伴ウイルスベクターを用いたDNAワクチンを経口投与し、脳内A β 沈着の抑制を観察した。また、ヒト型抗A β 単クローン抗体を用いた受動免疫治療は、すでに数社が臨床試験段階にある状況にある。抗A β 抗体による脳内A β 沈着抑制機序については、脳内に移行した抗体がミクログリアを活性化し、活性化したミクログリアが沈着したA β を貪食するとの機序と、末梢血

中に存在する抗A β 抗体が血中A β と結合することにより、中枢神経系から末梢組織へのA β 移行を促進するとのsink仮説の2つの作用機序が想定されている。

6. おわりに

近年の人口の高齢化に伴い老人性認知症は著しく増加しており、極めて深刻な社会的な問題になっている。日本における認知症患者は約170万人で、そのうちAD患者は約125万人と推計されている。日本では認知症は脳血管性認知症が大勢を占めると言われていたが、最近の調査結果ではむしろ、欧米と同様にADが主であることが明らかになった。特に日本においては超高齢化を迎え、認知症患者は増加の一途を辿っている。このような状況からAD治療薬の研究開発は最優先すべき課題である。ADに対する基礎からの創薬研究は現在も世界中であらゆる角度から取り組まれており、その中から将来優れた薬剤が一日も早く実用化され、現在のAD治療における課題が克服されていくことを切に願いたい。

文 献

- 1) Coyle JT, et al. Science. 1983;219:1184-1190.
- 2) Whitehouse PJ, et al. Science. 1982;215:1237-1239.
- 3) Summers WK, et al. N Engl J Med. 1986;315:1241-1245.
- 4) 小倉博雄, 他. 日薬理誌. 2000;115:45-51.
- 5) Chen HS, et al. J Neurosci. 1992;11:4427-4436.
- 6) Glenner GG, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120:885-890.
- 7) Vassar R, et al. Science. 1999;286:735-741.
- 8) Schenk D, et al. Nature. 1999;400:173-177.