コリン仮説とアミロイド仮説による アルツハイマー病治療薬開発の新アプローチ

杉本 八郎

要約：世界で始めてアルツハイマー病の治療薬として承認されたものはコリン仮説に基づくものであった，すなわちアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬である．その後の研究から AChE 阻害薬は神経保護作用やアルツハイマー病 (AD) の原因と考えられている β アミロイドの産生を抑制することが示されている．仮にこれらの作用が MCI (Mild Cognitive Impairment) に対して効果が示されれば，AChE 阻害薬の新たな方向が見出されることになる．最近，選択的なブチリルコリン (BChE) 阻害薬はアセチルコリン (ACh) を増加すること，また β アミロイドの産生を抑制する作用が報告された．さらなる研究が必要ではあるがコリン仮説の別な視点での治療薬に繋がる可能性が示されれば大変興味ある知見となる．しかし現在の AD の原因に迫る治療薬としてはアミロイド仮説に基づくものが最も有力である． β アミロイドを産生す

る酵素は APP と呼ばれる前駆タンパク質から β アミロイドを切り出してくる．その酵素は α セクレターゼ， β セクレターゼ， γ セクレターゼである． α セクレターゼは β アミロイドそのものを切断する酵素であり，この場合は活性化するのが β と γ のセクレターゼは阻害薬が望むものとなる．この考えかたに基づく方法はアミロイド仮説と呼ばれるものだが，すでに臨床試験に入っている化合物がある．近い将来 AD を原因から治す薬が開発されることも夢ではない．

1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

今，AD として承認された治療薬は世界に 5 つある．AChE 阻害作用に基づくもので，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の 4 つと，NMDA 拮抗作用に基づくメマンチンである (図 1)．AChE 阻害作用に基づく創薬のアプローチは 1970 年

アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬

NMDA 受容体拮抗薬

図 1 アルツハイマー病治療薬

キーワード：アルツハイマー病，コリン仮説，ドネペジル，ブチリルコリンエステラーゼ， β アミロイド仮説
京都大学大学院薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: hsugimot@pharm.kyoto-u.ac.jp 原稿受領日：2008 年 1 月 18 日，依頼原稿

Title: New approaches for the development of anti-Alzheimer's disease drugs based on the cholinergic hypothesis and amyloid hypothesis. Author: Hachiro Sugimoto

図2 ドネペジルのβアミロイド産生抑制効果

*: $P < 0.05$ vs ドネペジル 10 μM, Student's t-test. (Nishimoto T, et al. *Neuroscience*. 2005;Nov.)

代に Davies や Perry らが発表した論文(1, 2)によるものである。彼らはADの患者の脳を調べた結果、アセチルコリン作動性神経が障害を受けていることを発見した。これは神経伝達物質の一種であるAChが減少していることを意味している。それゆえ記憶を改善するには脳内のAChを増加すればよいのではないかという、コリン仮説が生まれた。

最近、これらのAChE阻害薬が神経細胞の保護作用を示すことがわかった。赤祖父らは虚血条件下においてドネペジルは細胞保護作用を示すことを発表した(3)。また高田らはドネペジル、タクリン、リバスチグミン、ガランタミンなどのAChE阻害薬がグルタミン酸の神経毒性に対して保護作用があることを示した論文を発表した(4)。高田らはこのグルタミン酸の神経毒性の保護作用はニコチン受容体を介して示されることを解明している。

また当研究室の西本らはドネペジルはβアミロイドの神経毒性に対しても保護作用を示すことを見出した。このドネペジルのβアミロイドの神経保護作用はニコチン受容体を介したものであると推定している。しかしβアミロイドの毒性保護効果の IC_{50} は10 μMという比較的高い濃度であるので、生理的な条件での効果を望むことは難しい(図2)。

最近、臨床で注目されていることはMild Cognitive Impairment (MCI, 軽度認知機能障害)に対する研究がある。しかしADの診断基準は長谷川式評価法、ADAS-cogやMMSEという一定の基準は作られているが、MCIについての診断基準は必ずしも確定しているとは思えない。最近、Ronald C. Petersenは次のような基準を提唱している(5)。すなわち1) 第三者から見て記憶障害があること、2) 加齢から来る記憶障害は認められる、3) 一般的な認知機能は保持され

ていること、4) 日常生活はほぼ正常に保たれている、5) いわゆる認知症ではない。少し分かりにくい定義であるが、MCI自体が病気という定義に入らないことを考えると現状ではこの程度の基準であろう。いま世界的な規模で診断基準をしっかりと決める方向で検討されているが、その背景にはMCIになった場合にかかなりの割合でADに移行するというデータがある。またADになってしまっただけで脳細胞がかなりダメージを受けていることから、ADの前段階であるMCIから治療の対象にすれば、より多くのヒトがADにならないで救われるかも知れないということがある。先ほどのRonald C. Petersenらの臨床試験の結果ではMCIに対してドネペジルの効果が期待がもてるかもしれない、という報告がある(6)。

2. ブチリルコリンエステラーゼ阻害薬

今までコリン仮説の中では全く評価されていなかったブチリルコリンエステラーゼ阻害薬の薬理効果についていくつか報告がなされている。Nigel H. Greigらはphenserineの誘導体であるcymserineがAChEよりブチリルコリンエステラーゼ(BChE)により強く阻害作用を示すことを報告している(7)。さらにcymserineの誘導体であるPECとBNCはわずかな構造変換で数千倍のBChEへの選択性の高い化合物を得ている(図3)。さらにPEC化合物はラットの大脳皮質において容量依存的AChを増加作用を示した。またこれらのPECはトランスジェニックマウスの脳内のβアミロイド40と42を有意に減少させたデータを示した。PEC化合物がβアミロイドを減少させるメカニズムは明確ではない。またBChE阻害作用とβアミロイドを減少させる関係についても明らかではない。しかしphysostigmineを出発としてphenserine

Chemical structure of cymserine analogs

Cymserine:	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_3$	AChE/BChE	15
BNC:	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$	AChE/BChE	> 5000
PEC:	$R_1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2-, R_2 = \text{CH}_3$	AChE/BChE	110

図3 Cymserine とその誘導体の BChE に対する選択性
(Nigel H Greig, et al. PNAS 2005;102:17213-17218.)

が誘導された。ここまでは AChE に選択的であるがわずかに構造を変換させただけで BChE 阻害作用を示す化合物を発見したことは興味あることである。BChE 阻害薬は新しい AD 治療薬の可能性を展開できるかも知れない。

3. β アミロイド仮説

β アミロイド 40 または 42 が前駆タンパク質である Amyloid Precursor Protein (APP) からセクレターゼによって切り出される。その β アミロイド 40 または 42 が脳内で凝集し老人斑 (amyloid plaque) が形成される。この老人斑が形成される過程にできる β アミロイドのオリゴマーが神経毒性を示し、神経細胞が脱落する。この一連のカスケードをアミロイド仮説と呼ばれていて、現在では AD の発症の主要原因であると考えられている (8)。

アミロイドの産生は APP のベータサイトを β -セクレターゼが切断し、ついで γ -セクレターゼが切断することによって β アミロイドが産生する。この仮説から考えられる創薬のアプローチは β セクレターゼを阻害するか、 γ -セクレターゼを阻害すれば β アミロイドの産生は抑制できる。また α サイトを α セクレターゼが切断した場合は β アミロイドの途中から切断さ

れるために β アミロイドは産生されない。それゆえ α セクレターゼの場合はこの酵素の活性を高めることによって目的である β セクレターゼの産生を抑制できることになる。

アミロイド仮説に基づいてまた別な方法で AD の治療薬の開発が試みられている。例えば β アミロイドの凝集過程に生成するオリゴマーが神経毒性を示すのであれば凝集を抑制する薬剤の開発 (9) (例として医薬品としては成功していないが tramiprosate がある)、凝集してできた老人斑を分解するネプリライシンなどが発見された。米国の Elan 社が研究開発を進めていた β アミロイドのワクチン製剤などもある (10)。残念ながらこのワクチンは臨床第二相試験で副作用が見られたために開発は中止された。しかしその後抗体製剤に変えて臨床第三相試験に入る予定とされている。

私たちが塩酸ドネペジルの開発研究を始めたころは AD の治療薬の創薬研究は極めて稀であった。そのころは脳血管障害改善薬と称して脳の血流を改善する方法や脳血流を改善することにより脳機能、もしくは認知症を改善することが研究の主流であった。その後 20 年、今は AD の根本治療薬の開発も夢ではないと。世界と日本の大手製薬企業はすでに β アミロイド仮説に基づいた創薬研究の成果として臨床試験を実施しているという。近い将来 AD の根本治療薬に繋がる優れた薬が開発されることを切に祈るものである。

文 献

- 1) Davies P, et al. Lancet. 1976;2:1403.
- 2) Perry EK, et al. Lancet. 1977;1:189-191.
- 3) Akasofu S, et al. Eur J Pharmacol. 2003;472:57-63.
- 4) Takada Y, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2003;306:772-777.
- 5) Petersen RC, et al. J Intern Med. 2004;256:183-194.
- 6) Petersen RC, et al. J Arch Neurol. 2004;61:1852-1856.
- 7) Greig NH, et al. Prog Natl Acad Sci. 2005;102:17213-17218.
- 8) Hardy J, et al. Science. 2002;297:353-356.
- 9) Aisen PS, et al. Neurology. 2006;67:1757-1763.
- 10) Schenk D, et al. Nature. 1999;400:173-177.

著者プロフィール

杉本 八郎 (すぎもと はちろう)

京都大学大学院薬学研究科、客員教授。

◇ 1961 年エーザイ(株)に入社。'69 年中央大学理工学部 II 部卒業。'82 年筑波研究所化学系主任研究員。'95 年理事・筑波研究所副所長を務める。'96 年広島大学医学部総合薬学研究科にて学位取得。'02 年より創薬第一研究所理事所長。'03 年退職。同年 4 月より現職。'05 年より中央大学理工学部客員教授。同年中央大学理工学より名誉博士号授与される。趣味は剣道 (7 段) と俳句。