

## ベータアミロイド仮説に基づくアルツハイマー病治療薬の開発研究

杉本 八郎

## Development of Anti-Alzheimer's Disease Drug Based on Beta-Amyloid Hypothesis

Hachiro SUGIMOTO

*Department of Neurosciences for Drug Discovery, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Kyoto University, Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan*

(Received September 25, 2009)

Currently, there are five anti-Alzheimer's disease drugs approved. These are tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine. The mechanism of the first four drugs is acetylcholinesterase inhibition, while memantine is an NMDA-receptor antagonist. However, these drugs do not cure Alzheimer's, but are only symptomatic treatments. Therefore, a cure for Alzheimer's disease is truly needed. Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease characterized by cognitive deficits. The cause of the disease is not well understood, but research indicates that the aggregation of  $\beta$ -amyloid is the fundamental cause. This theory suggests that  $\beta$ -amyloid aggregation causes neurotoxicity. Therefore, development of the next anti-Alzheimer's disease drug is based on the  $\beta$ -amyloid theory. We are now studying natural products, such as mulberry leaf extracts and curcumin derivatives, as potential cure for Alzheimer's disease. In this report, we describe some data about these natural products and derivatives.

**Key words**—acetylcholinesterase inhibitor; NMDA antagonist; donepezil; Alzheimer's disease;  $\beta$ -amyloid; mulberry leaf extract

## はじめに

ADは米国では「ゴーホームディジーズ（家に帰りなさい）」と呼ばれていた。それは患者が病院に来て医師が「あなたはアルツハイマー病です」と診断しても治療する方法がなかったために病院にいても仕方がないので「家に帰りなさい」という意味で生まれた言葉である。新規化学構造式を持つ化合物では世界で初めて臨床試験を実施して治療効果を認めたのが塩酸ドネペジル（以下ドネペジル、商品名：アリセプト）であった。ドネペジルの登場で医師たちはやっとADと戦う武器を手にすることができたのである。ドネペジルはまた今まで薬がない領域に登場したことから市場を創造したとも言える。医薬品業界のビジネスの世界に新しい風を吹き込んだ。ドネペジルのメカニズムは記憶に関する神経伝達物質であるアセチルコリンを増やすことに

ある。アセチルコリンの分解酵素を阻害することによって可能である。

しかし患者の脳内にアセチルコリンを増やして記憶やQOLの改善を認めることはできるが、ADを根本から治すものではない。今強く求められている薬剤はADを根本から治療できるものである。世界の研究者たちはADの根本治療薬の開発を目指して頑張っている。そのメカニズムはベータアミロイド仮説に基づくものである。

1. コリン仮説に基づいた治療薬<sup>1,2)</sup>

現在世界で5品目の薬剤が、アルツハイマー病治療薬として承認されたものである。タクリン（商品名：コグネックス）、ドネペジル（商品名：アリセプト）、<sup>3)</sup>リバスチグミン（商品名：エクセロン）、ガランタミン（商品名：レミニール）そしてメマンチン（商品名：ナメンダ）の5品目である。メマンチンのみNMDA受容体拮抗作用に基づくもので、その他はアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用によるものである。AChEというのは神経伝達物質（神経細胞同士が情報をやりとりするのに用いられる物質）の一種であるアセチルコリンを分解

京都大学大学院薬学研究科（〒606-8501 京都市左京区吉田下安達町）

e-mail: hsugimot@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第129年会シンポジウムS22で発表したものを中心に記述したものである。

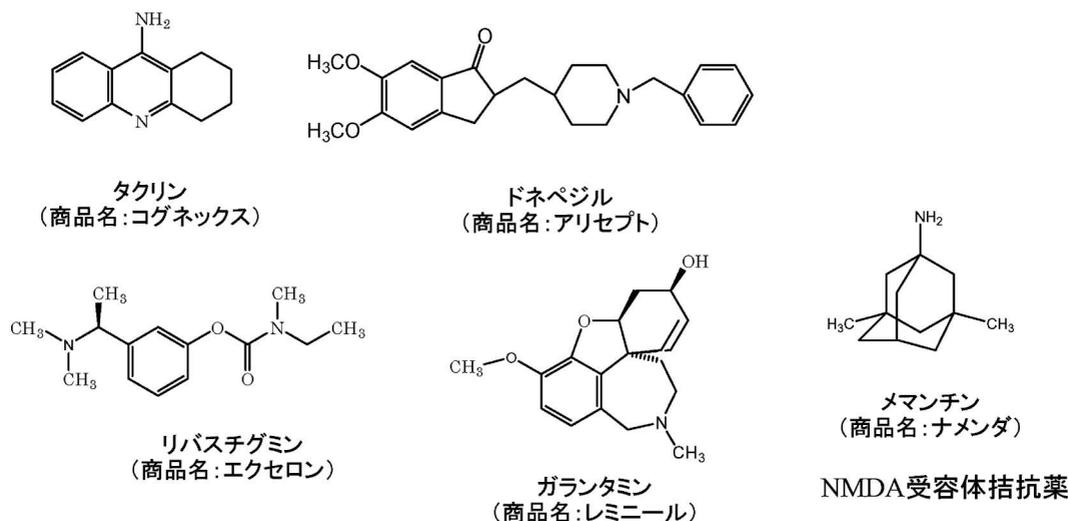


Fig. 1. Acetylcholinesterase Inhibitors and NMDA Antagonist

する酵素である。アルツハイマー病の患者の脳内は、このアセチルコリンが減少する。その結果として、記憶が保持できなくなり認知症を発症するというものだ。この考え方を「コリン仮説」という。そこで創薬のアプローチとしてはアセチルコリンを分解する酵素、AChEの働きを止めてしまえば、アセチルコリンの減少は防ぐことができる。AChE阻害作用によって脳内のアセチルコリンを増やし記憶を改善するという、コリン仮説に基づいた治療薬が、現在用いられて薬剤の主流である。

グルタミン酸もまた神経伝達物質の1つだが、過剰なグルタミン酸は神経細胞死を引き起こすことが知られている。NMDA受容体はグルタミン酸の受容体の1つであるが、その拮抗薬には神経細胞死から脳を守る効果がある。メマンチンとAChE阻害薬はメカニズムが違うことから、併用することが可能である。しかし現時点では、日本で治療薬として承認されている薬剤は、ドネペジルのみである。

ドネペジルは認知機能低下の進行を抑制・改善し、今まで思い出せなかった人の名前を思い出した、一人で買い物に行けなかった方が一人で行けるようになった、などの効果が報告されている。また日常動作では一人で着物が着られなかった方が一人で着られるようになったという事例もある。

しかしアルツハイマー病は進行性の神経変性疾患で、脳の中の細胞が徐々に死滅し、脳全体が萎縮して最終的には死に至る病である。AChE阻害薬やNMDA拮抗薬は、脳細胞の死滅・脱落を完全に抑

制するものではない。その意味でこれらの薬剤は対症療法の薬剤でありADを根本から治療するものではない (Fig. 1)。

今世界の研究者たちはアルツハイマー病の根本を治療する薬の研究に取り組んでいる。根本からADを治療する薬が開発されることは遠い夢ではなくなりつつある。

## 2. ベータアミロイド仮説に基づく治療薬<sup>4)</sup>

アルツハイマー病の患者の脳の中に老人斑がたくさんできる。正常なヒトも高齢になると、この老人斑はできるがADの患者の場合には非常にたくさん観察される。この老人斑はベータアミロイド ( $A\beta$ ) というペプチドが凝集したものである。 $A\beta$  はアミノ酸が38個から42個くらいのものであるが、脳内で凝集して繊維化したものが老人斑と呼ばれる。その生成過程の中で生まれる  $A\beta$  が神経毒性を示す。その老人斑を生成しないようにすればADにならないのではないか。また生成した老人斑を分解してしまえばADにならないのではないか。という考え方に基づいて治療薬を創る、これがベータアミロ



杉本八郎

1961年エーザイ(株)入社。69年中央大学理工学部卒業。97年4月筑波研究所副所長・理事、00年4月創薬第一研究所所長・理事、03年3月定年退職、同年4月京都大学薬学研究科寄附講座教授現在に至る。薬学博士(広島大学)、名誉博士(中央大学)。賞：日本薬学会技術賞、英国ガリアン賞特別賞、化学・バイオ筑波賞、恩賜発明賞。趣味：剣道(教士七段)、俳句。



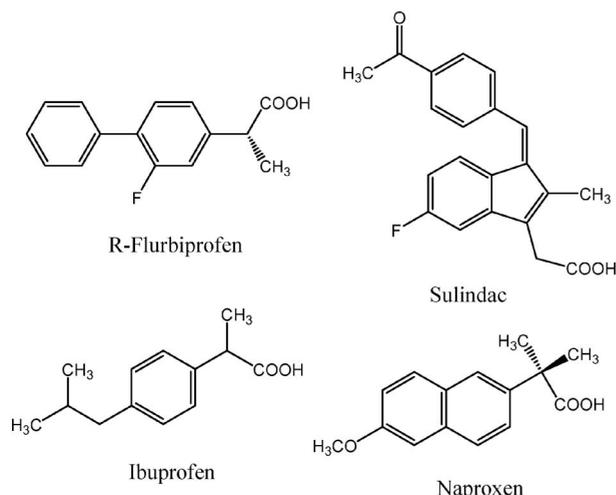


Fig. 4. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)

用している患者はなぜか AD を発症し難いと言われていた。そのメカニズムを調べたところガンマセクレターゼとは少し異なるメカニズムであることからモジュレーターと呼ばれた。それがタレンフルビル（商品名：フルリザン）である。<sup>5)</sup>しかし残念ながら試験の結果は期待されたものではなかった (Fig. 4)。

アミロイド仮説には産生されたアミロイドが凝集したオリゴマーが神経毒性を示すと言われている。確かに凝集を抑制する作用を示すものは治療薬としての可能性がある。実際に第3相臨床試験まで実施された化合物がある。それは 3-amino-propane-sulfonic acid (3APS), 一般名トラミプロセート, 商品名アルツメッドである。<sup>6)</sup> 遺伝子改変された動物モデルでは優れた効果を認めていたが, 臨床試験の結果は用量依存性が認められなかったために開発は断念された (Fig. 5)。

今期待されているものにエラン社のベータアミロイドの抗体がある。エラン社は以前はベータアミロイドのワクチンを開発していた。このワクチンを遺伝子改変したモデルマウスに投与して見事に脳内のベータアミロイドを減少させたという報告がある。<sup>7)</sup> 残念ながら第2相臨床試験の段階で脳炎による副作用のために中止になった。しかしその次に開発しているのがベータアミロイドの抗体である。毒性を軽減したもので現在、第3相臨床試験を実施されている。

しかしいくつかの最近のベータアミロイド仮説に

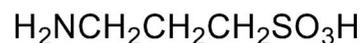


Fig. 5. Structure of Tramiprosate

基づく薬剤の臨床試験の結果がかならずしも十分期待されたものではなかったことから、今注目を集めているのが神経原線維変化についてである。

### 3. 神経原線維変化

アルツハイマー病の原因物質としてもう1つ研究されているものがある。それは神経原線維変化と呼ばれるもので、これはヒトや動物の脳内にあるタウタンパク質が異常にリン酸化されるときにできるものである。この神経原線維変化に至る前に高度にリン酸化されるとタウタンパク質は凝集を始め、そのオリゴマーが神経毒性を示しその結果神経細胞が脱落して死亡するという仮説である。そこでタウタンパク質の凝集を抑えて神経原線維変化を作らなくすればアルツハイマー病の治療薬になる可能性がある。創薬のアプローチの方法はタウタンパク質のリン酸化を阻害すること、又はリン酸化された物質を脱リン酸化することが考えられる。しかしこれらの方法からはまだ有望な化合物は見つかっていない。別なアプローチとしてタウタンパク質の凝集を抑制するものがある。タウタンパク質もオリゴマーの生成を抑制すれば神経毒性を回避できて細胞の脱落を止める可能性がある。最近の報告ではメチレンブルー（青色色素）のタウタンパク質の凝集抑制作用によるメカニズムを提唱している。<sup>7)</sup>アルツハイマー病の第2相早期臨床試験の結果が発表され、好結果であったことから今後の経過が注目される (Fig. 6)。<sup>8)</sup>

### 4. 天然物を素材とした創薬アプローチ

ここで少し私達の創薬における研究の一端について述べたい。私達は主にいくつかの天然物を素材にした研究を行っており、1つは京都工芸繊維大学との共同研究によるものである。約300種類の桑の葉のメタノール抽出エキスについてベータアミロイド凝集抑制作用を調べた。エキスの段階でかなり強力な抑制作用を示すことが判明したので HPLC によりフラクションごとに分けて活性物質を示す化合物を単離して構造決定すべく検討中である。Figure 7 には桑の葉のエキスの凝集抑制作用を示した。<sup>8)</sup>

もう1つの天然物ではウコンの生理活性物質であ

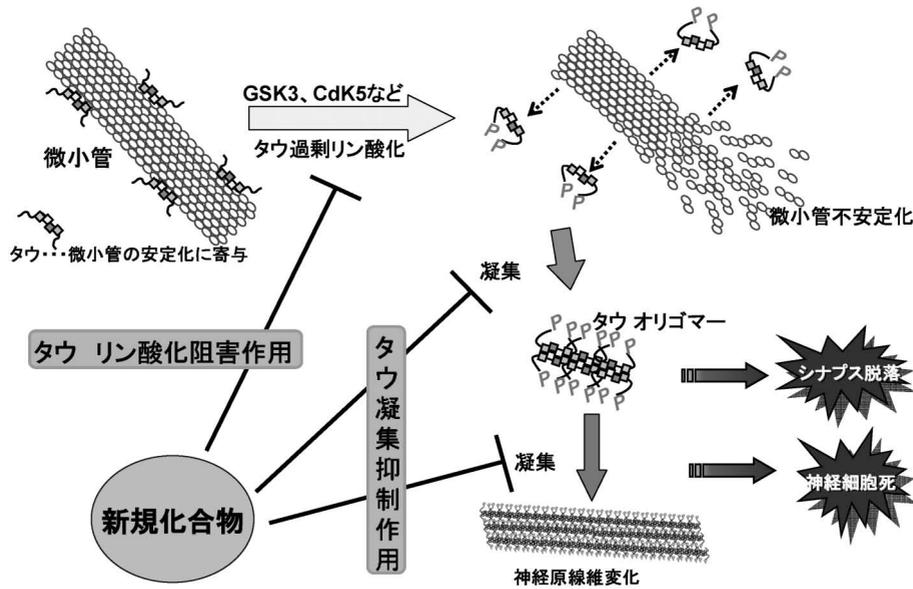


Fig. 6. Tau Protein Hypothesis

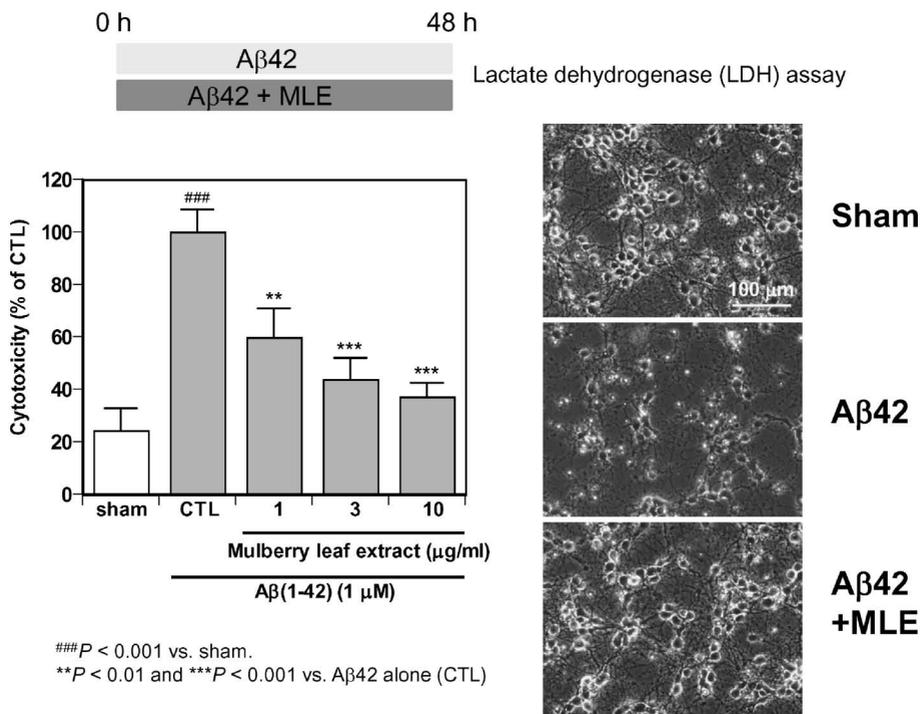


Fig. 7. Mulberry Leaf Extract Showing Neuroprotection Effect

るクルクミンを素材としてとりあげた。インド人とアメリカ人を比較するとアメリカ人の方が4倍アルツハイマー病になり易いという衝撃的な論文が発表されている。<sup>9)</sup> 論文の中でその理由を述べているが、インド人はカレーをたくさん食べているからであるというものであった。カレーの黄色い色はウコンによるものであるが、実際はウコンの中に含まれ

ているクルクミンが黄色の元である。クルクミンはインドでは「黄金の塊り」と言われるほど多彩な薬理作用が知られている。元々はインドにおいてアユルバーダとして古代から使用されているものである。その本来の薬理作用は抗酸化作用と抗炎症作用と言われるが近年は大腸がんによく効くということでサプリメントにも使用されている。私達はこのク

ルクミンに目をつけて東京工業大学発のケミカルベンチャー「ケムジェネシス社」と京都大学発のバイオベンチャーである「ファルマエイト社」との共同研究によるアルツハイマー病治療薬の開発に着手した。

スクリーニング系はベータアミロイド仮説に基づくものでいろいろなアッセイ系を構築してクルクミン誘導体を評価した結果、ベータアミロイド凝集抑制作用がかなり強いものを発見することができた。特許などの関係で詳しく述べることはできないが数年以内には臨床試験に入ることを予定している。

#### おわりに

一粒の錠剤にはたくさんの情報は含まれている。その一粒の錠剤が世界の患者の命を救うことができる。また QOL を改善することができるということは何と素晴らしいことではないかと思う。医薬品産業は小資源の日本には大変適した産業である。日本発のブロックバスターは製薬産業に係わる私達に勇気と力を与えてくれる。今アルツハイマー病の根本治療薬の開発は世界の研究者たちが鎬を削って頑張っている。日本発のアルツハイマー病根本治療薬を何としても世界に先駆けて成功することを夢見ている。

#### REFERENCES

- 1) Davies P., Maloney A. J. F., *Lancet*, **308**, 1403 (1976).
- 2) Perry E. K., Perry R. H., Blessed G., Tomlinson B. E., *Lancet*, **309**, 189 (1977).
- 3) Sugimoto H., Iimura Y., Yamanishi Y., Yamatsu K., *J. Med. Chem.*, **38**, 4821-4829 (1995).
- 4) Selkoe D. J., *Physiol. Rev.*, **81**, 741-766 (2001).
- 5) Kukar T. L., Ladd T. B., Bann M. A., Fraering P. C., Narlawar R., Maharvi G. M., Healy B., Chapman R., Welzel A. T., Price R. W., Moore B., Rangachari V., Cusack B., Eriksen J., Jansen-West K., Verbeeck C., Yager D., Eckman C., Ye W., Sagi S., Cottrell B. A., Torpey J., Rosenberry T. L., Fauq A., Wolfe M. S., Schmidt B., Walsh D. M., Koo E. H., Golde T. E., *Nature*, **453**, 925-929 (2008).
- 6) Aisen P. S., Saumier D., Briand R., Laurin J., Gervais F., Tremblay P., Garceau D., *Neurology*, **67**, 1757-1763 (2006).
- 7) Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandeventer C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P., *Nature*, **400**, 173-175 (1999).
- 8) Atamna H., Nguyen A., Schultz C., Boyle K., Newberry J., Kato H., Ames B., *FASEB J.*, **22**, 703-712 (2008).