

認知症を引き起こすアルツハイマー病は、神経毒であるアミロイドβが脳内に蓄積することによって発症するとされているが、発症原因と病態は未解明な部分が多く、それらの解析と治療薬開発が同時に進行している。米国のロックフェラー大学をはじめとする研究チームは、アミロイドβの産生を増加させるγ-セクレターゼ活性化タンパクを発見し、Nature 2010年9月2日号に発表した。γ-セクレターゼを標的としたアルツハイマー病治療薬は重篤な副作用が懸念されていたが、今後はより副作用が少ない効果的な治療薬として、血液脳関門を通過してγ-セクレターゼ活性化タンパクを選択的に阻害する薬剤が開発されていく可能性がある。

トピックス I アルツハイマー病の新たな治療薬への期待

高齢社会を迎える先進国においては、アルツハイマー病の急増が懸念されており、医療政策上重要な疾患のひとつとされている。アルツハイマー病の発症原因と病態は未解明な部分が多く、その解析と治療薬開発が同時に進行しているのが現状である。この度、米国のロックフェラー大学を中心とする研究チームは、アルツハイマー病の新しい治療標的として、γ-セクレターゼ活性化タンパク（以下、GSAP）を発見し、Nature 2010年9月2日号に発表した¹⁾。

アルツハイマー病の発症原因については、アミロイドβという神経毒が脳内に蓄積する^注ことにより発症するというアミロイド仮説が有力視されている。アミロイドβの産生にはγ-セクレターゼというタンパク質切断酵素が関わっていることから、アルツハイマー病治療薬のひとつとしてγ-セクレターゼを標的とした薬剤の開発が進められてきた（γ-セクレターゼ阻害薬）。しかし、同薬剤は正常細胞にも影響することから重篤な副作用が懸念されている。上記の研究チームは、γ-セクレターゼそのものではなく、その活性を制御するGSAPを標的とした治療薬を開発することで、より副作用の少ない薬剤が期待できると考えている（図表）。

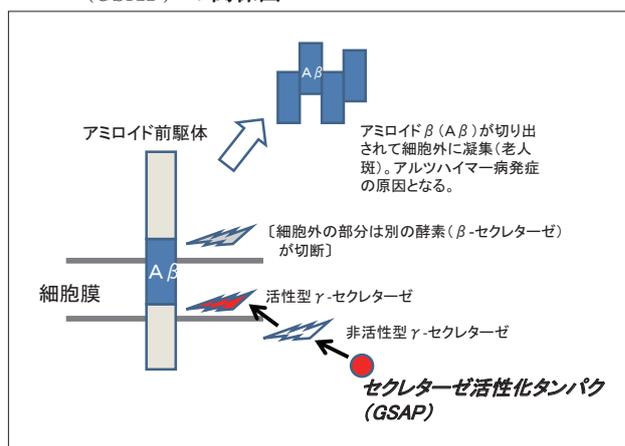
GSAPの発見は、抗がん剤として使われているイマチニブ（グリベック[®]）の研究から得られた。同剤は、細胞増殖の制御等を担うチロシンキナーゼをターゲットにして抗がん作用を発揮する。研究チームは過去の実験を通じて、イマチニブがアミロイドβの産生を阻害する作用があることを明らかにした²⁾。その作用は、イマチニブの抗がん作用の標的となるチロシンキナーゼ以外の分子を標的にすることに因ると推測し、GSAPの発見につながった。

研究チームは、試験管内の実験および動物実験を行った結果、GSAPがヒトの脳内においてアミロイドβ

の産生を増加させ得ることと、GSAPの阻害薬がアルツハイマー病の治療薬になり得ることを示した。

脳と血液の間には血液脳関門があり、血液中から脳神経細胞への物質の流れを制限して脳を守っている。これまで開発されたアルツハイマー治療薬はこの関門を通過しないか、あるいは通過しにくく、脳神経細胞へ送達され難いという欠点があった。また、イマチニブが血液脳関門を通過するという報告もないため、研究チームは、同剤をアルツハイマー病治療薬として適応拡大することは難しいと考えている。研究チームは、アルツハイマー病治療薬としてGSAPの阻害薬を開発するために、血液脳関門の通過性が良好な薬剤や脳神経細胞に効率よく送達する方法の開発が今後必要であると述べている。

図表 アミロイド仮説とγ-セクレターゼ活性化タンパク(GSAP)の関係図



科学技術動向研究センターにて作成

注：アミロイドβが脳内に蓄積したものを老人斑という。

参考

- 1) He G, et al., nature 467, 95-99 (September 2, 2010)
- 2) Netzer WJ, et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA 100, 12444-12449 (2003)