

オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病への治療アプローチ

昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部門・教授

小野賢二郎

わが国の認知症高齢者の数は現在、全国に約462万人と推計されており、2025年には700万人を超えると推計されている。認知症の中でも最も頻度の高い疾患がアルツハイマー病

(Alzheimer's disease : AD) であり、わが国ではAD治療薬としてドネペジルが、1999年に承認され、2011年より新たな薬剤としてガランタミン、リバスチグミン、メマンチンが許可され、AD治療薬の選択肢は広がった。しかし、これらの薬剤は投与を続けても認知機能低下の速度を低下させることができないため、認知機能低下の速度を低下させる薬剤、すなわち、早期投与によってADの進行そのものを修正できる疾患修飾療法 (disease-modifying therapy : DMT) の開発が期待されている。

ADの病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) から成る老人斑、微小管関連蛋白質であるタウ蛋白から成る神経原線維変化、さらに神経細胞脱落があげられる。なかでも病態生理においては、タウ蛋白と共に $A\beta$ がその前駆体蛋白質であるamyloid precursor protein (アミロイド前駆体蛋白) から切り出され、異常凝集し、神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられ (アミロイド仮説)、 $A\beta$ をターゲットにしたDMT開発研究が全世界で精力的に行われている。特にセクレターゼ阻害薬であるsemagacestatや抗アミロイド β 抗体solanezumab等はDMTとして大変期待されたがいずれも第3相試験で有意な効果が認められなかった。果たして、アミロイド仮説はもう否定的なのだろうか。

$A\beta$ が凝集していく過程では、無構造のモノマーから β -シートへの構造変換を起こし、続いて重合核が形成され、可溶性の低分子オリゴマーや高分子オリゴマーであるプロトフィブリル、さらには成熟線維が形成される。従来、脳アミロイドとして蓄積する成熟線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、オリゴマーやプロトフィブリルの毒性に注目が集まっている (オリゴマー仮説)。

我々は、ポリフェノールやリファンピシンをはじめとする低分子化合物が、*in vitro*レベルで $A\beta$ オリゴマー形成を抑制し、細胞およびシナプス毒性を軽減させるだけでなく、*in vivo*レベルで可溶性 $A\beta$ オリゴマーを減少させ、高次脳機能障害も改善することを示した。

また、我々は、高速原子間力顕微鏡を用いて、 $A\beta$ 1-42線維がstepwiseに形成されるだけでなく、一方向優位性があること、線維は、直線型、らせん型の2つの型が存在し、両方の型を併せ持つハイブリッド型もみられることを明らかにした。また、中間凝集体である高分子オリゴマーは、

モノマーから最終段階であるA β 1-42線維が形成される経路（on-pathway）とは違った別の凝集経路（off-pathway）に位置し、モノマーに一旦脱重合してからon-pathwayに入ることを証明した。

本講演では、オリゴマー仮説を中心にADのDMT開発の可能性を考えたい。

略歴

氏 名：小野 賢二郎

学 位：医学博士（金沢大学）

勤務先：昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部門

住 所：〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 TEL/FAX: 03-3784-8710

- 1997年 3 月 昭和大学医学部 卒業
- 2002年 9 月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
- 2003年 4 月 金沢西病院脳神経センター神経内科医長
- 2005年 6 月 金沢大学医学部附属病院神経内科助手
- 2007年 4 月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）神経学 博士研究員
- 2011年 4 月 金沢大学附属病院神経内科講師（兼医局長）
- 2014年 4 月 金沢大学附属病院神経内科 病院臨床准教授
- 2015年 7 月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授（診療科長）

所属学会：日本内科学会（認定内科医、総合内科専門医、指導医）、日本神経学会（専門医、指導医、代議員）、日本認知症学会（専門医、指導医、評議員）、日本認知症予防学会（専門医）、日本脳血管・認知症学会（評議員）、日本神経化学会（評議員）、日本神経感染症学会（評議員）、日本神経精神医学会（監事）、日本脳卒中学会、日本神経治療学会（評議員）、Society for Neuroscience 会員

- 賞： 2005年 第22回とやま賞（富山県ひとづくり財団）
第43回三島海雲記念財団学術奨励賞
- 2010年 平成22年度昭和大学医学部同窓会学術奨励賞
第11回日本神経化学会奨励賞
- 2011年 第5回金沢市医師会金沢医学館記念医学賞
- 2013年 第10回金沢大学十全医学賞
- 2015年 2015年度日本神経学会賞（学術研究部門）
- 2016年 2016年度日本神経化学会優秀賞
平成28年度日本医師会医学研究奨励賞
- 2017年 2017年度日本神経治療学会賞（学術賞）
平成29年度東京都医師会医学研究賞奨励賞
- 2018年 第11回風戸賞（風戸研究奨励会）