

## アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム

### (1) 構成員

プロジェクトリーダー

吉池 裕二

流動研究員

シェイク モヒデエン サハブデエン

### (2) 平成 25 年度研究活動の概要

アルツハイマー病の克服は人類の主要命題の一つといっても過言ではない。その発症機構について多くの研究がなされてきたものの未だ完全には解明されていない。それでもこの病気の治療薬を求める声は大きく、手探りの中治療薬開発が進んでいる。

アルツハイマー病の脳には老人斑と神経原線維変化という二つの特徴的な病変が見られる。私たちの研究プロジェクトではこれら二つの病理像の関係性を分子レベルで解析することを行ってきた。老人斑の主成分である $\beta$ アミロイドの作用はタウの代謝機構を介して神経原線維変化形成に影響を与えることが *in vitro* の研究でわかった。こういった研究の経緯からタウの代謝促進による神経原線維変化形成阻害を標的として創薬を目指すこととした。

タウの代謝は様々な機構で制御されている。その一つがオートファジーでありオートファジー促進剤によってタウの代謝が促進されることを培養細胞系で私たちも確認した。オートファジーはタウに限らず生体にとって比較的不要なものを分解してエネルギー源にする機構である。その基質特異性の低さは創薬においては副作用につながりかねな

い要素であり、オートファジー制御による病気の克服を目指す全ての戦略の課題となっている。オートファジーの機構について詳細を調べて標的とするタウだけを分解するように仕向けることが一つのアプローチとして考えられる。一方、オートファジーはもともとエネルギー欠乏時に発動する自食のような生物学的特性であることを鑑みれば、生物の代償機能を誘発するようなアプローチも考えられる。

私たちは以前アロキサンという活性酸素を産生する化合物をタウの遺伝子改変マウスに投与するとタウ病態、特に凝集して不溶化したタウの脳内における蓄積が減少することを報告した。このとき可溶性のタウも減少していたこと、その他の傍証からタウの代謝促進を介した現象ではないかと論じたものの確証は得られなかった。その後活性酸素、すなわち酸化ストレスがオートファジーを促進する機構について全く異なる分野から報告が出た。軽度の酸化ストレスによって生じるタウ病態改善という有益な現象はホーメシスであり、生物の代償機能を誘発するための論理的な戦略と言える。

一般的に、酸化ストレスは生物にとって有害であると言われる。毒性は創薬において真っ先に取捨すべき要素とされる。本研究では活性酸素あるいは高い酸化活性を作用点としているため、毒性が無いあるいは安全性が高いことが知られている既存の化合物を探索した。そのような化合物の一つはメチレンブルーであることがわかった。もともとタウ凝集阻害剤として見つかったメチ

レンブルーは現在、アルツハイマー病治療薬として第 III 相臨床試験が行われている。薬効評価するモデルとしてヒトタウを過剰発現したショウジョウバエを用いることにした。メチレンブルーを餌に混ぜてハエモデルに一ヶ月間与えたところ界面活性剤に不溶性の画分に見られるタウが減少した。また可溶性画分のタウにも減少傾向が見られたことから、メチレンブルー投与は単なるタウタンパク質凝集阻害としてはたらいたわけではないことがわかった。更にメチレンブルー投与はハエモデルにみられる負の重力走性の異常も改善した。これらの結果からメチレンブルーがショウジョウバエモデルにおいてもタウ病態を改善し得る条件が見つかったと考えられる。しかしメチレンブルーを与えたハエの致死率は高く、平均寿命は通常の餌を与えたハエに比べて半分程度であった。また野生型のハエにメチレンブルーを与えると負の重力走性が悪化した。これらの現象はメチレンブルーの毒性を現していると考えられる。メチレンブルーと同様な作用機序を有し、より毒性の低い化合物を探索した。安全性が調べられている高い酸化活性を有する化合物を選択し、ハエモデルに投与したところメチレンブルーほどではないにしろタウの蓄積は減少して負の重力走性もやや改善した。また寿命に与える影響は僅かであり、野生型のハエの負の重力走性には全く影響が見られなかった。この化合物をメチレンブルーに続くような薬剤のシードと位置づけ現在解析を進めている。

アルツハイマー病の原因は確定していないが $\beta$ アミロイドやタウが発症に関係することは間違いない。これらが創薬の標的として相応しいかどうかはそれらを標的とした薬が

効いて初めて相応しかったと知ることが出来る。メチレンブルーは世界で初めてタウを標的とした薬として開発が進められている。その臨床試験の成功を期待するところであるが、アカデミア発で既存の化合物を開発する方法、結果の分析方法など先駆者から学ぶことは多い。

## 研究業績(アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム)

### I. 論文発表等

#### 総説

吉池 裕二:

抗タウ治療薬の現在と未来.

老年精神医学雑誌, 25:76-80, 2014.

吉池 裕二:

タウ凝集制御薬の開発.

認知症の最新医療, 3:133-138, 2013.

### II. 学会・研究会等発表等

#### 1. 国際学会発表

Yuji Yoshiike

On the roles of oxidation and oxidative stress in Alzheimer's disease and aging.

1<sup>st</sup> Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2013, 10月12日, 大連.

Yuji Yoshiike

In vitro study suggests a pathway connecting Ab and tau.

Society for Neuroscience 2013, 11月12日, San Diego.

#### 2. 国内学会発表

吉池 裕二、シェイク モヒデエン サハブデエン

タウ発現培養細胞を用いた A $\beta$  からタウにいたる経路の解析

第32回日本認知症学会学術集会, 平成25年11月10日, 松本.

#### 3. その他、セミナー等

吉池 裕二

酸化ストレスと抗タウ治療薬

第17回認知症を語る会, 平成26年2月22日, 東京.

シェイク モヒデエン サハブデエン

Effects of methylene blue on human tau overexpressing drosophila

第6回 NAGOYA グローバルリトリート, 平成26年2月14日, 大府.

吉池 裕二

アルツハイマー病治療薬の展望 タウは新薬の標的となるか?

バイオフィナンスギルド第11回セミナー, 平成25年6月14日, 東京.

吉池 裕二

抗タウ治療薬の現在と未来

アルツハイマー病研究会, 平成 25 年 4 月 20 日, 東京.

III. 競争的資金獲得実績

財団、その他

吉池 裕二, (代表) 200 万円 (総額 600 万円)

長寿科学研究者支援事業.

オートファジー制御がタウ病態に与える影響の解析.