



アルツハイマー病の新規治療薬：アポモルフィン

—アルツハイマー病モデルマウスで明確な効果を証明—

概要

九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 大八木 保政 准教授と医学系学府博士課程 姫野 恵理の研究グループは、海外でパーキンソン病患者に使用されているアポモルフィンが、アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害を回復し、脳内アミロイドβ蛋白の分解促進と神経細胞を保護することを証明しました。これは、アルツハイマー病の根本的治療につながる可能性があります。また、今回の研究は、これまではよく知られていない神経細胞内に蓄積するアミロイドβ蛋白を標的としており、新たなアルツハイマー病の治療戦略を提唱しています。本研究は、平成23年2月下旬の米国神経学雑誌 *Annals of Neurology* (アナルズ・オブ・ニューロロジー)オンライン版で発表されます。

背景

我が国では現在 200 万人以上の認知症患者が存在し、高齢化の進展とともに 10 年後には倍増することが予想されます。アルツハイマー病(AD)は高齢者認知症の半数以上を占める最も多い原因疾患で、その治療法開発は喫緊の課題です。現在使われているコリンエステラーゼ阻害剤は、症状の進行を少し遅らせる効果はありますが、根本的な認知機能の改善には至っていません。そのため、世界中の製薬会社や研究機関が根本的 AD 治療薬の研究開発にしのぎを削っています。最近の治療薬開発の主流は、AD 脳の老人斑に蓄積するアミロイドβ蛋白(Aβ)を標的とし、その生成、凝集、蓄積を抑制する薬剤や免疫療法の研究が主流ですが、Aβ抗体治療や Aβ生成抑制剤の海外の最近の臨床試験は一進一退の状況です。大八木准教授の研究グループは、AD における神経機能障害や神経細胞死について、早期より神経細胞内に蓄積する Aβが重要なことを提唱してきました(Ohyagi et al, *FASEB J*, 2005)。この研究戦略に基づき細胞内 Aβの分解を促進する薬剤を探索し、海外の抗パーキンソン病薬の一つであるアポモルフィン(APO)がそのような作用を有することを見出し、今回は AD モデルマウスに対して明確な有効性を証明しました。

内容

米国カリフォルニア大学の LaFerla (ラフェルラ) 教授らが開発した 3xTg-AD マウス(*APP^{KM670/671NL}*, *PS1^{M146V}*, *TAU^{P301L}* の 3 種類の家族性 AD 関連変異遺伝子を導入)のホモ接合マウスでは、約 4 ヶ月齢より神経細胞内の Aβ蓄積および記憶力低下が生じます。6 ヶ月齢の 3xTg-AD マウスに対して、APO を 5 mg/kg 週 1 回 1 ヶ月間(計 5 回)皮下注射しました。記憶機能は、モリス水迷路(MWM)試験で治療前と治療後に評価しました。MWM では、マウスを直径約 1m のプールで泳がせて上陸できるゴール台の位置を記憶して、その 24 時間後にゴール台なしで 60 秒間泳がせた軌跡を解析するものです。各 8 匹の非治療群と APO 治療群で比較して、有意なゴール場所記憶の改善を認めました(図 1)。明確な改善が見られたマウスの治療前後の遊泳軌跡を示します(図 2)。治療後の MWM 終了後、脳組織の免疫染色およびウェスタンブロットで、AD 病理マーカーである Aβおよびリン酸化タウ蛋白(p-tau)の明らかな減少を確認しました(図 3、図 4)。さらに、人為的に Aβを培養細胞に蓄積させて Aβ分解速度を解析する実験系において、APO が細胞内 Aβ分解を促進すること、および細胞内 Aβ分解酵素のプロテアソームとインスリン分解酵素(IDE)の活性を上昇させることを見出しました。また、APO は酸化ストレスによる神経細胞死を明確に抑制しました。以上より、APO は AD 患者に対する治療薬として極めて有望であることを示しました。

効果と今後の展開

AD 治療薬としての APO は、九州大学から国際特許出願を行っております(PCT/JP2007/055354)。APO の利点は、すでに海外でパーキンソン病患者の皮下注射薬として使用されており、患者投与における安全性が確立されています。日本では未承認薬であるため、今後 AD 患者に対する有効性を臨床研究とし

て行っていく予定です。また、APO にはドパミン受容体刺激による吐気作用などがあるため、AD に対する治療効果の経路を明らかにして、より副作用が少なく効果の高い薬剤の開発を目指して、製薬企業との共同研究を進めていきたいと考えています。

■論文

Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Soejima N, Yamasaki R, Hashimoto T, Tabira T, LaFerla FM, Kira J: Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- β degradation. *Annals of Neurology* DOI: 10.1002/ana.22319

■参考図

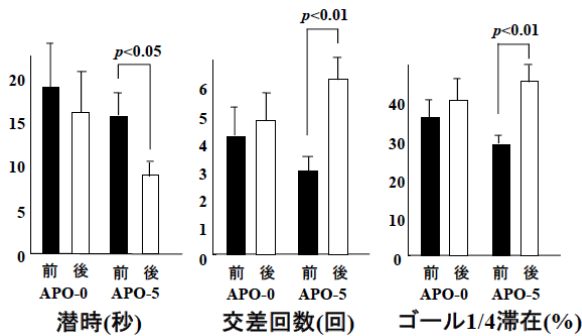


図 1) モリス水迷路の 60 秒間遊泳テスト(n=8)
ゴール場所の到達潜時、交差回数、1/4 エリアの遊泳割合を示す。

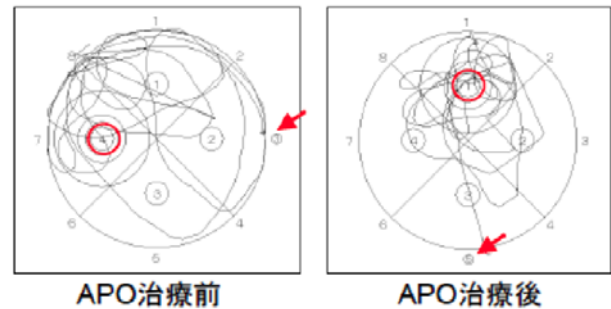


図 2) ゴール場所の記憶が著明に改善したマウス例
矢印: 遊泳開始点 丸印: 元のゴール場所

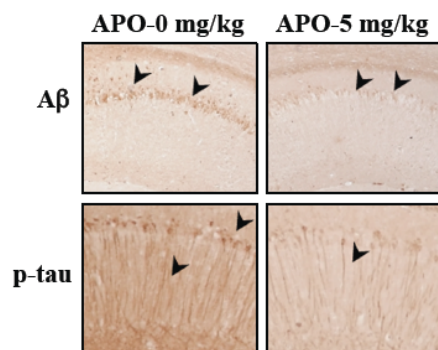


図 3) マウス脳(海馬)の免疫染色
A β 、p-tau とも APO 治療で減少
(矢頭: 神経細胞)

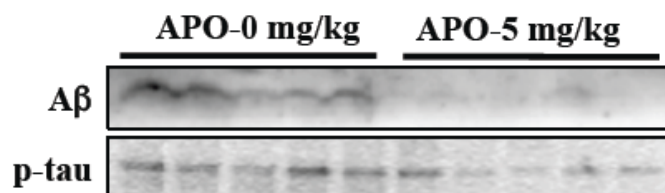


図 4) マウス全脳ウェスタンブロット(n=5)
A β 、p-tau とも APO 治療で減少

【お問い合わせ】

九州大学大学院医学研究院・神経内科学分野 准教授 大八木 保政
電話：092-642-5340
FAX：092-642-5352
Mail：ohyagi@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の新世紀を拓く