

2005年(平成17年)3月21日(月曜日)

毎日新聞

4

アルツハイマー原因たんぱく質

分解促す物質特定

理 研

理化学研究所の研究チームは、アルツハイマー病の原因たんぱく質を分解する酵素の働きを高める性質が「ソマトスタチン」にあることを突き止め、20日付の米科学誌「ネイチャー・メデイシン」(電子版)に発表しました。ソマトスタチンは、成長ホルモンの分泌を制御するたんぱく質。この物質が細胞表面の受容体に結びつくと、脳内の分解酵素が増え、病気の原因たんぱく質分解が促進されるとい

う。もともと体内にある物質のため副作用の少ない治療物質として注目されそうだ。

アルツハイマー病はベータアミロイドと呼ばれるたんぱく質が脳内に沈着した結果、神経細胞が死滅し、脳が萎縮すると考えられている。ソマトスタチンの脳内の量は、加齢とともに減少することが分かっていた。

研究チームは、ソマトスタチンを作れなくしたマウスを調べた結果、アミロイドを分解する酵素「ネプリライシン」の脳内の量が通常マウスの6割まで減

ることを確認した。また、このマウスの脳にはアミロイドの沈着が約5割も多かった。

研究チームの西道隆臣・神経蛋白質制御研究チームリーダーは「ソマトスタチンの受容体に働く薬剤を開発できれば、外科的な治療や副作用の心配なくアミロイドの沈着を減らせる。実用化の可能性は高い」と話す。

【永山悦子】

フッ素を検知するMRIで観察したマウスの脳内に沈着したアミロイド(黒い部分)。生後24カ月の方(右)が生後20カ月のもの(左)より大幅に沈着が増えている。(西道さん提供)



アルツハイマー病

発症予防に道

理化学研究所などの研究チームが、アルツハイマー病の発症前段階に「たんぱく質」の原因たんぱく質の脳への沈着を発症前に見つける診断技術を開発し、米科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」に発表した。この技術とMRI(磁気共鳴画像装置)による観察を組み合わせれば、アルツハイマー病の初期段階での発見も期待でき、早期発見と発症予防に道を開く研究として注目を集めそうだ。【永山由子】

フッ素を「案内役」に

アルツハイマー病は、根本的な治療法はなべータアミロイドというたんぱく質が脳に沈着する神経細胞が既に死滅していることで起きるとされているため根治が難しい。

原因たんぱく質の脳沈着 見つける技術 開発

研究チームは、アミロイドと結合しやすいフッ素分子を含む新しい化合物を作った。この化合物をアミロイドが脳に沈着しやすいという特性を持ったマウスに注射し、脳をMRIで観察した。その結果、アミロイドが沈着した場所が脳内のフッ素の検知に成功した。注射した化合物が脳内のアミロイドと結合して目印になったとみられる。人の場合、発症する数年前からアミロイド沈着

が始まり、脳の側頭葉の約30%に沈着が広がると発症するとされる。マウスの実験では、発症前の段階にあたるアミロイド沈着がわずかなマウスでも観察できた。

潜伏期間から 治療始めれば

アミロイド沈着の観察では、PET(陽電子放射断層撮影装置)を使う研究があったが、十分な成果は出ていない。またMRIの方が小さな病変を見つけられるほか、装置が安価で、患者が被ばくしないなど長所が多い。フッ素は人体内にとんと存在しないため、診断の確実性も高まる

という。これまでアルツハイマー病の確定診断は、患者死亡後の解剖しか方法がなかったが、今回の方法は生体を検査できるのが特徴。実験動物を発症前から継続的に観察することで、病気の進行に伴って変化する血液中などの物質の特定も期待され、より簡易な早期診断技術の開発につながる可能性もある。

研究チームの西道隆臣・神経蛋白質制御研究チームリーダーは「アルツハイマー治療薬の研究も進んでおり、発症前の潜伏期間から治療を始められれば、患者数を大幅に減らすことも可能だ。今後、サルを使って有効性を確認する実験に取り組み、早期の実用化に向けた」と話している。

遺伝と関係のない 孤発性が99%以上

アルツハイマー病 認知症(痴呆)の代表的な疾患。たんぱく質「ベータアミロイド」が脳に沈着し、神経細胞が死滅し、最終的に脳が萎縮(いしゅく)する。一般

に脳内のアミロイドは、加齢によって増加するが、アルツハイマー病では60歳代後半から沈着が急増する。原因遺伝子が特定されている「家族性」と、遺伝と関係のない「孤

発性」があり、孤発性が患者全体の99%以上を占める。日本の患者数は約200万人、米国は約500万人とされる。最近、急速に高齢化する中国での患者増が心配されている。

研 アルツハイマー病の原因物質

理 分解制御物質を発見

理化学研究所脳科学総合研究センターの西道隆臣チームリーダーらは、アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドβペプチド(Aβ)の分解を制御する生理活性物質「ソマトスタチン」を発見した。ソマトスタチンは細胞表面の「ソマト

スタチン受容体」に結合して生理活性を発揮するため、この受容体を標的にした薬の合成が可能になる。成果は「ネイチャー・メディスン」の21日付オンライン版に掲載される。

βの蓄積。同研究チームは先に、Aβ分解酵素のネプリライシンを特定し、その活性が上がると脳内のAβレベルが上昇することを解明した。今回、遺伝子治療のような外科的な処置を用いずに脳内のネプリライシン活性を制御する薬理的な

方法を探索し、生理活性物質の一種、ソマトスタチンがネプリライシンの活性を上昇させ、Aβレベルを低下させることを突き止めた。

ソマトスタチンは5種類のサブタイプの受容体を通してさまざまな生理作用を及ぼすが、どのタイプの受容体がネプリライシン活性にかかわっているかが明らかになれば、それを標的にした作用薬を開発し、副作用なく、脳内のAβを効果的に低下させることが可能になる。受容体を狙った薬の合成が可能になるとほすでに分かっていることから実用化の可能性は高い。

さらに、脳内のソマトスタチンは加齢に伴って減少、特にアルツハイマー病患者の脳では著しい低下が見られる。加齢に

よるソマトスタチン減少がネプリライシンの活性を低下させる結果、Aβ蓄積を引き起こすこの見方が強まる。成果はアルツハイマー病患者の大半を占める孤発性アルツハイマー病の原因解明に道を開くことになる。

2005年(平成17年) 3月22日(火曜日)

化学工業日報

(5)

アルツハイマー病 有力な創薬標的
原因物質分解に関与

理研が発見

理化学研究所は、アルツハイマー病の原因物質の分解を制御する生理活性物質を発見した。脳内アミロイドβペプチド(Aβ)の分解酵素、ネプリライシンを活性化させるペプチドの一種「ソマトスタチン」で、これに対する受容体は新たな創薬標的となる。また患者の九九%以上を占める孤発型アルツハイマー病の原因解明に、大きく近づいたことになる。現地二十日付の米科学誌「ネイチャー・メディスン」電子版に掲載された。

理研の脳科学総合研究センター研究チームの成果。これまでに世界で初めてネプリライシンを同一定し、その活性が下がることと脳内Aβのレベルが上昇することを確認。モデルマウスを使った遺伝子治療実験で、根本的原因のAβ蓄積を抑制することを実証していた。

今回は外科的治療ではなく、ネプリライシンの活性を制御する薬理学的手法を探索した。自らの技術である染色活性法で多数因子をスクリーニング。そのなかでソマトスタチンのみがネプリライシンを活性化し、Aβレベルを引き下げた。とくに病理性の高いAβ分子種(Aβ42)を選択的に制御できた。

またソマトスタチンは細胞表面のソマトスタチン受容体に結合して生理活性を発揮するが、これはGたんぱく運動した受容体(GPCR)で、創薬標的として有望。とくに選択的に発現するソマトスタチン受容体に対する合成作用薬は、副作用なくAβレベルを下げ、記憶定着力などの改善効果

果が期待され、実用化の可能性が高い。

また脳内ソマトスタチンが加齢により低下、アルツハイマー病患者で顕著という知見と合わせて考えると、加齢でのソマトスタチン減少がネプリライシン活性を低下させ、その結果、Aβ蓄積につながるという仮説が立てられる。実証できれば孤発型アルツハイマー病の原因が初めて解明されることになり、今後の研究進展が注目される。

2005年(平成17年)3月22日(火曜日)

日経産業新聞

7

アルツハイマー病治療
有望な新物質
理研が発見

理化学研究所の西道隆臣チームリーダーなどの研究チームは、アルツハイマー病の治療に役立つような新物質を発見したと発表した。アルツハイマー病の発症につながるたんぱく質の蓄積を防ぐ物質の活性を高めるとい

う。
加齢によるアルツハイマー病は「アミロイド」と呼ぶたんぱく質が年々蓄積して脳内に斑点状に固まり、脳の一〇―三〇%を占める状態が数年間続くと発症する。
研究チームはアミロイドを分解する酵素「ネプリライシン」をすでに同定していたが、ネプリライシンを活性化する「ソマトスタチン」というアミノ酸の数個つながったペプチドを見つけた。ソマトスタチンの受容体に作用する化学物質を見つければ、副作用なくアミロイドを減らせるとい

う。
理研の西道チームリーダーは研究結果を踏まえて、「老齢になると脳内のソマトスタチンが減少し、それによってアミロイドの蓄積が進んでアルツハイマー病になるのではないか」と推測している。

脳科学総合研究センター

神経蛋白制御研究チーム