

---

---

# アミロイドクリアランス促進による 認知症疾患修飾薬の開発

## Drug development strategies against dementia by photocatalysts

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室／教授

富田泰輔\*

---

---

### はじめに

アルツハイマー病の創薬研究は、病理学、生化学研究に加えて、家族性アルツハイマー病の遺伝学、分子生物学研究を契機に飛躍的に進んだ。そして凝集したアミロイドβタンパクおよびタウの蓄積が、その発症プロセスに大きく関わっていることが明らかとなり、創薬開発研究が強力に進められている。本稿では、光を用いた新たなアミロイド除去技術「光酸化触媒」について概説する。

### アルツハイマー病の分子病態解明から創薬研究へ

アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) 患者脳では、神経細胞死に伴う脳萎縮に加え、老人斑、神経原線維変化と呼ばれる異常構造物の蓄積が認められ、その主要構成成分は、アミロイドβタンパク (Amyloid-β protein; Aβ) およびタウタンパクである<sup>1)</sup>。家族性ADにおける遺伝子変異はいずれもAβの産生や凝集性を高めること、一方孤発性ADにおいては中枢神経系からのAβ排出異常が観察されている<sup>2)</sup>。またタウ蓄積が様々な神経変性疾患において認められること、さらに臨床観察研究やバイオマーカー研究から、Aβの蓄積に続いて脳内にタウ蓄積病理、そして神経変性が惹起することが明らかとなった。すなわち、脳内Aβ濃度の多寡はAD発症プロセスを開始する引き金となっていること、その結果として生じるタウ蓄積が神経変性を招来しているという、Aβ誘導性二次的タウオパチーとしてADが捉えられるようになった。そこでこれらの分子はADに対

する重要な創薬標的分子であると認識され、主に家族性ADに連鎖する遺伝子変異を利用したモデル動物により、Aβやタウに対する様々な治療薬候補分子が開発され、現在では、抗Aβ抗体、抗タウ抗体、核酸医薬の開発が主に進められている。一方、イメージング研究やバイオマーカー研究から、これらのタンパク蓄積病理が出現後10-15年経ってから臨床症状が現れることから、ADは脳内異常タンパク質蓄積による慢性疾患として理解されるようになり、早期診断、早期介入が必要であると考えられている<sup>3)</sup>。

### 光酸化触媒によるAD治療・予防法開発

光や音、磁気は診断を目的としたイメージング技術に用いられてきたが、近年これらの方法を利用、もしくは既存の医薬品技術と組み合わせることで、直接的に治療法として用いる可能性が注目されている。その一つとして、筆者らが最近開発・研究を行っている、アミロイドを標的とした光医薬技術について紹介したい。蓄積しているAβやタウはアミロイドと呼ばれる、βシート構造に富む不溶性の線維構造を呈している。アミロイドとして凝集する過程には、タンパク間における疎水性相互作用が重要であることから、我々は低分子化合物によってアミロイドに親水性の高い官能基を導入することで凝集を抑制できると考えた。特に生体内でこの反応を引き起こすことを踏まえ、Aβやタウに生体内に存在する酸素原子を導入することで凝集性が減弱できると考えた。

---

\* Taisuke Tomita: Professor, Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

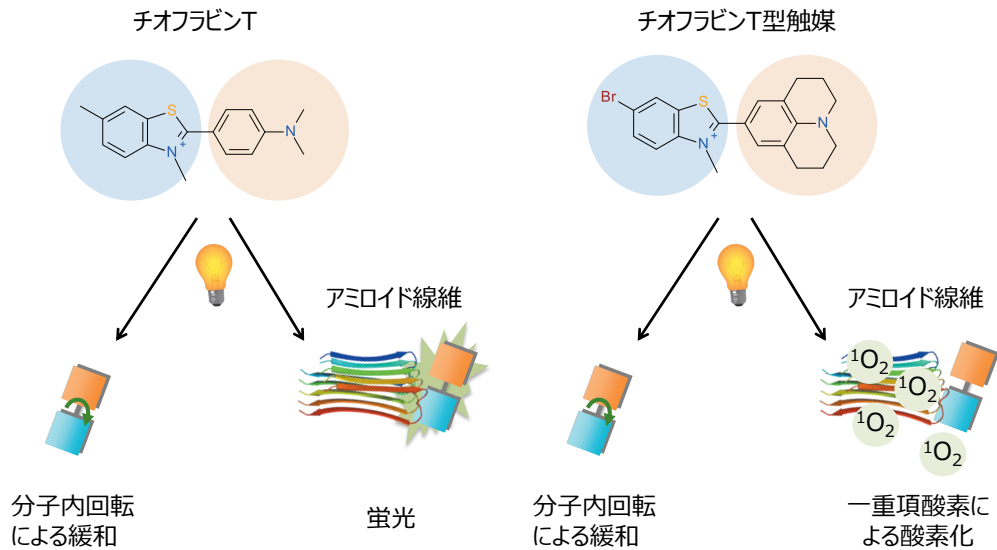


図1 チオフラビンTの原理に基づく光触媒

通常、光励起されてもチオフラビンTは電子アクセプター部位（青丸）と電子ドナー部位（橙色）の間で単結合を軸として回転し、緩和する。アミロイド線維存在下ではこの回転が制限され、蛍光を放出して緩和する（左）。電子アクセプター部位に重原子（臭素 Br）が存在すると、重原子効果により近傍の分子酸素にエネルギーが移り、活性酸素種のひとつである一重項酸素が生じる（右）。

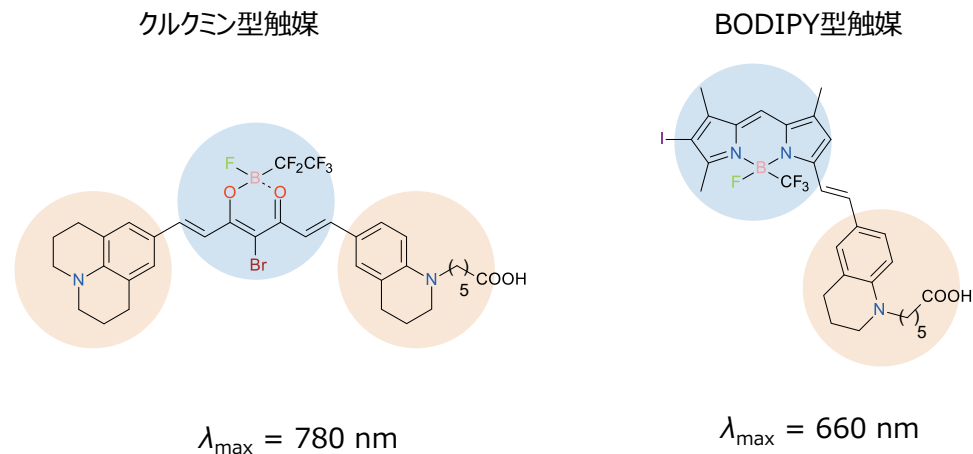


図2 近赤外光で活性化される光触媒

アミロイド特異的に結合する化合物、もしくはアミロイド PET プローブにヒントを得て合成された触媒。

そこで我々は光によって、細胞内外の酸素を使ってアミロイド特異的に酸化反応を起こす、光酸化触媒のデザインを行った(図1)<sup>4,5)</sup>。このように設計された光酸化触媒は、アミロイド近傍に存在すると初めて光によって活性化され、一重項酸素を産生する。この一重項酸素がAβ線維を酸化し、凝集能を抑制し、その毒性を減弱させることが確認された。我々は更に生体への応用を目指し、同様の原理に基づきながら、異なる骨格を持ち、近赤外光で活性化可能な触媒の開発に成功した(図2)<sup>6,7)</sup>。興味深いことに、ADモデルマウス脳内にこの触媒をイ

ンジェクションし、同部位に対して光ファイバーを利用して光刺激を行ったところ、光酸化によりAβ量が著減した。そのメカニズムとして、酸化Aβがミクログリアに迅速に分解されるメカニズムが示唆された。すなわち、光酸化は脳からの異常凝集タンパク質のクリアランスを促進していることが想定された(小澤ら、投稿中)。また、この光酸化触媒は神経原線維変化を構築するタウに対しても有効であった<sup>7)</sup>。今後、臨床応用を見据えた研究を展開し、革新的治療法としての光酸化反応の応用を目指したい。

## おわりに

ADの分子病態解明が進み、A $\beta$ とタウの2つが病原因子であることは確固たるものになりつつある。一方、早期診断、早期介入という観点から、現在開発が進められている抗体医薬や核酸医薬に引き続く、新しいモダリティの開発は必須である。光酸化触媒はA $\beta$ やタウ以外のアミロイドにも有効であることが示唆されており、今後様々なアミロイドーシスに対する創薬アプローチの一つとなる可能性が考えられる。

## 文献

- 1) D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* **8**, 595–608 (2016).
- 2) K. Kikuchi, K. Kidana, T. Tatebe, T. Tomita, Dysregulated Metabolism of the Amyloid- $\beta$  Protein and Therapeutic Approaches in Alzheimer Disease. *J. Cell. Biochem.* **118**, 4183–4190 (2017).
- 3) C. R. Jack, *et al.*, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* **14**, 535–562 (2018).
- 4) A. Taniguchi, *et al.*, Attenuation of the aggregation and neurotoxicity of amyloid- $\beta$  peptides by catalytic photooxygenation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **53**, 1382–5 (2014).
- 5) A. Taniguchi, Y. Shimizu, K. Oisaki, Y. Sohma, M. Kanai, Switchable photooxygenation catalysts that sense higher-order amyloid structures. *Nat. Chem.* **8**, 974–982 (2016).
- 6) J. Ni, *et al.*, Near-Infrared Photoactivatable Oxygenation Catalysts of Amyloid Peptide. *Chem* **4** (2018).
- 7) T. Suzuki, *et al.*, Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation. *Chem. Commun.* **55**, 6165–6168 (2019).

この論文は、2019年7月27日（土）第33回老年期認知症研究会で発表された内容です。