

アミロイドβペプチド(Aβ)を分解する酵素ネプリライシン(NEP)の活性化は、新規の作用点を有するアルツハイマー病の予防・治療として期待され、本研究はその薬剤の開発を目指しています。

背景

人は誰も健やかな老後を迎えたいと願う一方で、認知症は大きな不安要因の一つです。2013年の厚生労働省の発表では、65歳以上の高齢者のうち認知症患者は15%に達すると発表しています。この認知症の大部分を占めるのがアルツハイマー病です。これまでの研究で、アルツハイマー病の発症は脳の中でアミロイドβペプチド(Aβ)が蓄積することが原因であることが確定し、アルツハイマー病の根本的治療薬としてAβ産生阻害薬、重合・凝集阻害薬やAβワクチンの開発が試みられ、この20年間世界的規模の競争で進められてきましたが、未だに達成されていません。従って、アルツハイマー病の創薬には、これまでとは異なる切り口で進める大胆なパラダイムシフトが必要です(図1)。

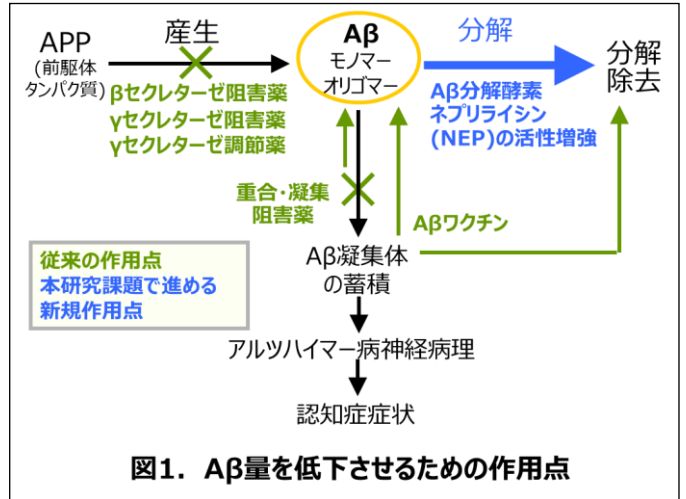


図1. Aβ量を低下させるための作用点

研究計画

本研究プロジェクトは、新規の作用点を有するアルツハイマー病予防・治療薬の開発を目指し、非臨床 POC を確立したリード化合物を創製し、製薬会社等への導出、臨床試験につなげることを目的としています(図1)。既に脳内 Aβ蓄積の原因として、Aβを分解する酵素ネプリライシンが発症の早期から発現低下することを見出しおり、この酵素の機能低下を補完する薬剤も開発が第一の研究目的です(図2)。また、第2の目的として、脳内ネプリライシン活性の低下を反映する脳脊髄液または血液バイオマーカーの探索研究も進め、早期診断への応用も目指します(図2)。現時点では病気の進行に関連するバイオマーカーが無いことが、本症に対して先制医療ができない大変大きな障害になっています。アルツハイマー病の創薬と共に早期診断法そして予防・治療法が確立すれば、高齢化社会の生活の質の向上および大きな経済的波及効果が見込まれます。Aβ分解酵素ネプリライシンの発見は研究代表者が見出した日本オリジナルの研究成果(Iwata et al, Nat Med 2000; Iwata et al, Science 2001)であり、本研究内容はオリジナリティーが高く、類似研究はありません。

一方、研究代表者の患者由来 iPS 細胞を用いた研究で、アルツハイマー病の中にはAβ蓄積が神経細胞内に見られるものと細胞外に見られるものとの違いがあり、分子病態が異なるサブタイプが存在することも分かってきました(Kondo et al, Cell Stem Cell 2013)。このサブタイプ解析をさらに進め、第3、第4の目的としてサブタイプ特異的バイオマーカーの確立や既知の発症危険因子との関連性、ネプリライシン活性等との関連性を明らかにし、新しい創薬標的を開拓する研究も展開します。

本研究プロジェクトは、医歯薬学総合研究科の認知症創薬・研究ユニットの活動の一環として行われ、分担研究機関として、東京大学医学部付属病院と理化学研究所脳科学総合研究センターとの協力を得て進めていきます。

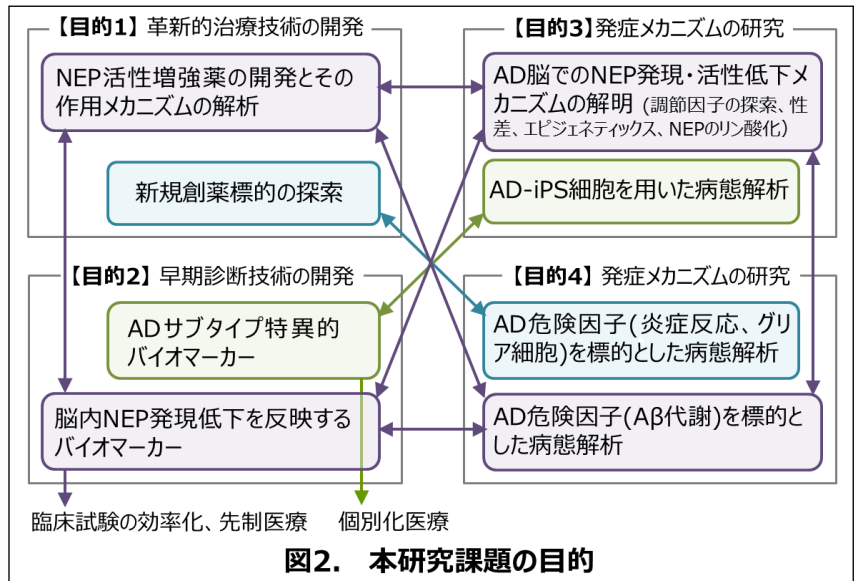


図2. 本研究課題の目的