

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：アルツハイマー病根本治療創出のための統合的研究

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

主たる共同研究者

荒井 啓行(東北大学加齢医学研究所 教授)

3. 研究実施概要

本プロジェクトは、アルツハイマー病(AD)の分子病態の理解に基づいて、有効な根本治療・予防法の開発をめざし、特に AD の病因タンパク質  $\beta$  アミロイド(A $\beta$ )の産生、凝集、クリアランスの分子機構を解明し、各ステップを特異的に遮断ないし改善する新機軸の治療薬リードを創出することを目的に遂行された。

A $\beta$  産生については、 $\gamma$  セクレターゼの構造・機能連関を、阻害薬の作動機序に着目し、ケミカルバイオロジー的手法を駆使して解析した。A $\beta$  の凝集過程については、重合体の形成・毒性機構、ならびに  $\beta$  アミロイドに結合しその凝集に影響を与える apoE, CLAC などの結合蛋白質の機能について解析した。また A $\beta$  免疫療法の分子メカニズムについて、遺伝子改変マウスやモデル細胞を用いた解明を行った。臨床面からは、AD の初期病態を鋭敏に反映するバイオマーカーの同定をめざし、ヒト脳において、PET イメージングによる脳内アミロイド蓄積の検出と生化学バイオマーカーとの対比を行った。

$\gamma$  セクレターゼに関しては、システイン化学等のケミカルバイオロジー手法と分子生物学的手法を用いてプレセニン1の活性中心ポア構造の全貌を明らかにし、さらに各種セクレターゼ阻害薬の作動機構を解明した。 $\gamma$  セクレターゼ構成因子であるニカストリンに対するモノクローナル抗体が阻害薬として働くことを示し、本抗体を用いたプロテオミクスにより、複数の新規  $\gamma$  セクレターゼ活性制御因子の同定に成功した。AB42 選択的  $\gamma$  モジュレーター GSM-1 の結合部位をプレセニン1第一膜貫通部位に同定し、GSM のアロステリックな作動機序を解明した。さらに Notch 保存性  $\gamma$  阻害薬の結合部位も同定した。スフィンゴシン 1 リン酸化酵素活性が  $\beta$  セクレターゼ活性を直接規定すること、スフィンゴシン 1 リン酸化酵素阻害剤の投与により脳内 A $\beta$  量が低下することを見出した。この発見は、非競合型 BACE1 阻害薬 TAK-070 の作動機序の解明につながり、同薬の東京大学附属病院における医師主導治験の実現(2012)をもたらした。apoE を A $\beta$  プロトフィブリルと APPトランスジェニックマウス脳内に共投与した場合、apoE4 は apoE3 の有する凝集抑制作用を欠くことを *in vivo* で実証した。主要な A $\beta$  結合タンパク CLAC が運動ニューロンの発生期における生存維持と軸索投射に不可欠の役割を果たすことを発見した。

A $\beta$  に対する抗体免疫療法は、血液への排出クリアランス過程を促進する、すなわち、脳から血液への A $\beta$  の排出輸送を促進する(sink 効果)と考えられていたが、ヒト抗体 solanezumab がはじめてヒト治験で認知機能改善を示したモノクローナル抗体 266 が、実は脳実質に進入し、脳内で A $\beta$  凝集を抑制しているというメカニズムを解明した。

自閉症の発症に関与するシナプスタンパク質 Neuroligin 1 が、アルツハイマー病 A $\beta$  の産生に関わるプロテアーゼ ADAM10( $\alpha$  セクレターゼ)と  $\gamma$  セクレターゼにより切断を受けシナプス形成を負に制御することを実証し、発達障害とアルツハイマー病の共通機序を初めて示した。また、樹状突起棘における *inverse synaptic tagging* において Arc が果たす役割を解明した。また、アミロイドPETプローブを用いたヒト臨床

研究にてバイオマーカーとの対比を行い、AD への進展予測におけるアミロイド PET の優位性を実証した。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

アルツハイマー病の克服は21世紀医学医療の最優先課題のひとつであり、病因・病態の解明に基づく根本治療法の開発は本CREST 領域の戦略目標である。本研究はこの戦略目標に沿った研究であり、そのアプローチは極めてオーソドックスなものである。すなわちアルツハイマー病の分子病態のひとつのキーであり、最も病態解明に近い糸口とされるA $\beta$  に着目して、その産生、凝集、クリアランスという治療戦略にとって重要な観点からの研究が進められた。

研究成果としては、AD 治療における $\gamma$ セクレターゼ活性制御において、Notchシグナルの抑制を回避する低分子化合物を用いる方策に道を開いたこと、BACE1 が触媒部位以外に膜貫通部位を介した制御を受けることが実証されたことで、A $\beta$  降下療法に新しい道を開いたこと、A $\beta$  のモノクローナル抗体の末梢投与により脳内の A $\beta$ ・抗体複合体が増加することから抗体が脳内に進入し A $\beta$  に結合、これをオリゴマーやアミロイド等の多量体の形成過程から阻害するという新たなメカニズムを示唆するなど、科学的、技術的インパクトは極めて高い。

原著論文は国際誌に60編、国内外での招待講演が34(国内)、26(国際会議)、口頭発表が国内4、国際16、ポスター発表が国内17、国際35と積極的に行われた。実用化に向けての展開も行われており、研究成果は十分公開されている。知財出願は国内1件のみと少なく物足りないが、成果の実用化に向けて、「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の活用や製薬企業との連携を進めているなど、積極的に展開しており、評価できる。

顕著な成果として下記に論文名と概要を記した。

- (1) Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zheng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T, Iwatsubo T: Activity-dependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. *Neuron* 76:410-422, 2012

概要: 自閉症の発症に関与するシナプスタンパク質 Neuroligin 1 が、アルツハイマー病 A $\beta$  の産生に関するプロテアーゼ ADAM10 ( $\alpha$ セクレターゼ) と  $\gamma$ セクレターゼにより切断を受け、シナプス形成を負に制御することを実証、発達障害とアルツハイマー病の共通機序を初めて示した。

- (2) Ohki Y, Higo T, Uemura K, Shimada N, Osawa S, Berezovska O, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T. *EMBO Journal* 30:4815-4824, 2011; doi:10.1038/emboj.2011.372

概要: アルツハイマー病の治療薬として、病原性の高い A $\beta$ 42 の産生を特異的に抑制する GSM の標的を presenilin 1 の第1膜貫通領域に同定し、その作用機序が  $\gamma$ セクレターゼの活性中心の構造変化を導くアロステリック効果にあることを示した。

- (3) Yamada K, Yabuki C, Seubert P, Schenk D, Hori Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Hashimoto T, Iwatsubo T: A $\beta$  immunotherapy: intracerebral sequestration of A $\beta$  by an anti-A $\beta$  monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble A $\beta$ . *J Neurosci* 29: 11393-11398, 2009 doi: 10.1523/JNEUROSCI.2021-09.2009

概要: アルツハイマー病の根本的治療として開発された抗 A $\beta$  抗体投与による受動免疫療法が末梢血液中ではなく、脳内に進入して治療効果を生じていることを証明した。本研究の成果は、従来考えられていたメカニ

ズムとは全く異なるメカニズムで作用することを実証的に明らかにした、インパクトの大きい成果である。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

アルツハイマー病は今後急速に増加することが予測されており、その予防・治療法の開発は極めて重要である。これまでのところ決定的な治療法が開発されておらず、最近注目の抗体療法も成功には至っていない。その意味では、基本に立ち返って、ADの分子病態を徹底して解明しようとする本研究の成果は根本治療・予防につながり、社会への還元されることが期待できる。

AD治療における $\gamma$ セクレターゼ活性制御において、Notchシグナルの抑制を回避する低分子化合物を用いる可能性を明らかにしたことから、今後はこれらの成果をヒトにおけるAD治療薬(低分子)開発につなげることが期待できる。

$\beta$ セクレターゼ(BACE1)阻害薬が膜貫通部位に作用し、アロステリックな作用によりBACE1活性を抑制することが示唆され、BACE1阻害によるAD治療の可能性が期待される。

266抗体のヒト化抗体の認知機能改善作用の薬効メカニズムの定説を正し、脳内におけるオリゴマー形成の抑制を示唆する結果は今後ヒトにおけるA $\beta$ 免疫療法が脳実質をターゲットとすべきことを明確に支持するものであり、薬剤開発に新たな方向性を示唆した。

#### 4-3. 総合的評価

アルツハイマー病の分子病態の理解に基づく根本的治療法、予防法を研究することが本研究の目的であった。研究の中心を病因タンパク質である $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )に置き、その産生、凝集、クリアランスという治療戦略にとって重要な観点での研究がバランスよく、十分に遂行された。

特に、 $\gamma$ セクレターゼを中心とする研究により、A $\beta$ 産生メカニズムの理解に大きく貢献する成果を上げ、アルツハイマー病研究の重要なマイルストーンを達成した事は高く評価できる。

さらに、A $\beta$ の産生・凝集・排出それぞれについて、分子病態、合成化学、神経生化学、薬学グループの効率的な共同作業による研究の結果、AD治療における $\gamma$ セクレターゼ活性制御において、Notchシグナルの抑制を回避する低分子化合物を用いる可能性を明らかにしたこと、 $\beta$ セクレターゼ(BACE1)阻害薬が膜貫通部位に作用し、アロステリックな作用によりBACE1活性を抑制することが示唆されたこと、266抗体のヒト化抗体の認知機能改善作用の薬効メカニズムの定説を正し、脳内におけるオリゴマー形成の抑制を示唆する結果を得たこと、などの成果は今後、ヒトにおけるAD治療薬・予防法の開発につながることを期待され、高く評価できるものである。