



報道機関 各位

熊本大学

ビタミンA類縁化合物による新たなアルツハイマー病治療法を開発
～アルツハイマー病モデルマウスを用いた解析～

熊本大学・大学院生命科学研究部と財団法人・乙卯研究所^{いっほう}の研究グループは、アルツハイマー病に対する新たな治療法となりうる薬物療法を開発し、病態モデルマウスでその効果を確認しました。

本研究では、ビタミンAの活性代謝物であるレチノイン酸の関連化合物・レチノイド^{*1}により、アルツハイマー病モデルマウスの空間認知障害と、アルツハイマー病の原因物質と考えられる脳内不溶性アミロイドβ (Aβ) の蓄積が著明に改善されることを見出しました。これは対症療法以外には未だ有効な治療法がないアルツハイマー病に対する新たな治療法を提案するとともに、アルツハイマー病の病態におけるレチノイド受容体の役割解明、ひいてはアルツハイマー病の病因解明につながる画期的な研究成果です。この成果はさらに、抗がん剤として既に医薬品として完成しているレチノイド化合物をアルツハイマー病治療に役立てる開発研究の基礎知見をも提供するものです。

本研究は、熊本大学の川原浩一助教、末延道太博士らが文部科学省の科学研究費補助金の支援を受けて乙卯研究所のグループと共同して行ったもので、科学雑誌「Journal of Alzheimer's Disease」オンライン速報版に6月10日（オランダ現地時間）に掲載されました。

【研究成果概要】

- ①レチノイン酸受容体作動薬（タミバロテン/Am80）とレチノイドX受容体作動薬（HX630）の共投与（17日間経口投与）により、アルツハイマー病モデルマウスの病態が著明に改善されることを見出しました。それぞれの単独投与は無効でした。
- ②タミバロテンとHX630の共添加により、ミクログリア細胞^{*2}が病変の修復を助ける抗炎症性のフェノタイプへ変化するとともに、その細胞によるオリゴマー状Aβ（Aβが数個～十数個集まった凝集物のことで、アルツハイマー病の原因物質と考えられる）の除去活性も亢進しました（図1）。
- ③タミバロテンとHX630の共投与により、記憶形成に重要な海馬でのAβ蓄積が減少し、本病態モデルマウスにおける海馬のインターロイキン4の機能不全も改善されました。

【背景】

既存のアルツハイマー型認知症治療薬は、対症療法であり、根本的治療薬の開発が待望されています。アルツハイマー病の原因については未だ全容は明らかにされていませんが、病理学的変化の早期に起こるアミロイド β ($A\beta$)の蓄積が病因とする「 $A\beta$ 仮説」が広く受け入れられています。最近の研究では、 $A\beta$ の中でも、とくに、複数の分子が結合した状態（オリゴマー状）の $A\beta$ が毒性の本体であるとする「 $A\beta$ オリゴマー仮説」が支持されています。孤発性アルツハイマー病(家族性の遺伝が原因ではないアルツハイマー病で、アルツハイマー病の大半を占める)の発症と病状の進行には、神経炎症も関連し、これには炎症性のミクログリアが密接に関係することも最近わかってきました。

一方、ビタミンAの活性代謝物であるレチノイン酸は、細胞の分化・増殖、形態形成、免疫調節に働きかけますが、中枢神経系においても記憶学習などの高次脳機能発現に不可欠な生理活性物質です。解析の結果より、孤発性アルツハイマー病患者では、血中レチノール（ビタミンA）を脳へ運ぶタンパク質の量が低下し、それは認知機能の低下と強く関係することが報告されています。

我々はこれまで、ビタミンAの活性代謝物を含むレチノイド類（図2）に注目し、その治療薬候補としての可能性を検討してきました。レチノイドが作用を発揮する時に働く受容体はレチノイン酸受容体（RAR）ですが、RARは細胞の核内においてレチノイドX受容体（RXR）と結合し、標的遺伝子を活性化することにより、その作用を発揮します（図3）。これまで、アルツハイマー病患者においてはレチノイン酸のシグナルが低下することが示唆されていますが、

- (1)レチノイド投与により、アルツハイマー病態が改善されるか
- (2)RARとRXRの活性化が協調的にアルツハイマー病の病理変化や記憶学習に影響を与えるか
- (3)レチノイドがアルツハイマー病の神経炎症に影響を与えるかは不明でした。

既に我々は、脳内に $A\beta$ が蓄積され始めたアルツハイマー病モデルマウス（5ヶ月齢）に対し、白血病治療薬として臨床で用いられているレチノイン酸受容体作動薬・タミバロテン/Am80（販売名Amnolake）を長期間（14週間）経口投与すると、 $A\beta$ 量が有意に減少することを明らかにしました（Biol Pharm Bull誌，2009年）。また、タミバロテンは、このような $A\beta$ の減少作用に加え、神経伝達の改善作用、神経再生、血液脳関門の保護作用なども有することが報告されており、アルツハイマー病治療薬候補としての検討が進められてきました（Biol Pharm Bull誌，2012年）。

【研究成果】

- ①今回我々は、より多くの $A\beta$ が脳内に蓄積し、空間認知機能が著しく衰えたアルツハイマー病モデルマウス（8.5ヶ月齢）に対し、RAR作動薬・タミバロテンとRXR作動薬・HX630とを短期間（17日間）併用して経口

投与すると、脳内に蓄積した A β が約 50%減少し、マウスの記憶力が顕著に改善することを見出しました（図 4，図 5）。これらの効果は、RAR 作動薬や RXR 作動薬の単独投与では認められませんでした。したがって、8.5 ヶ月齢のアルツハイマー病モデルマウスの空間認知機能の効率的な改善には、RAR と RXR が同時に活性化される必要があることがわかりました。

- ②脳内において異物を除去するマクロファージ^{*3}様細胞であるミクログリアは、アルツハイマー病において、炎症性ミクログリアとなり、その異物除去能力が低下していますが、培養細胞を用いた実験より、タミバロテンと HX630 は、ミクログリアの異物除去能力を回復させることがわかりました。また、タミバロテンと HX630 の単独処理群と比べ、両者の共添加群では、ミクログリアの RAR 活性が相乗的に増大することで、インスリン分解酵素（A β 分解酵素の一つ）や、抗炎症性のミクログリアの分化に関与するインターロイキン 4 受容体の発現が増大しました。
- ③また、アルツハイマー病モデルマウスへタミバロテンと HX630 を併用投与すると、海馬における A β 量が有意に低下するとともに、インターロイキン 4 の機能不全が改善されました（図 5）。つまり、タミバロテンと HX630 の併用投与による RAR と RXR の同時活性化は、海馬における神経炎症を改善する作用があることがわかりました。

既存研究の不明点解明へ

本研究成果は、最近のレチノイド化合物によるアルツハイマー病治療戦略に大きなインパクトを与えます。すなわち、抗がん剤である RXR 作動薬・ベキサロテン（販売名 Targretin）は、一昨年 2 月に欧米のグループらが、アルツハイマー病モデルマウスに対して著明な治療効果を示すことを報告して以来、アルツハイマー治療薬としての適用拡大の可能性が期待されてきました（Cramer ら，Science 誌，2012 年）。しかしながら翌年になって、他の 4 つの研究チームが別個に同様の実験を行っても、そのような結果を得ることはできなかったことを報告し（Landreth ら，Science 誌，2013 年 5 月）、ベキサロテンによる治療効果に不明な点が生じました。本研究で得られた「RAR 作動薬と RXR 作動薬との併用投与による記憶改善効果」は、このベキサロテン効果の食い違いの謎を解くヒントを与えるものです。

今後、ヒトにおいても併用投与の有用性が認められ、アルツハイマー病の新規治療法となり得るか、進展が期待されるところです。

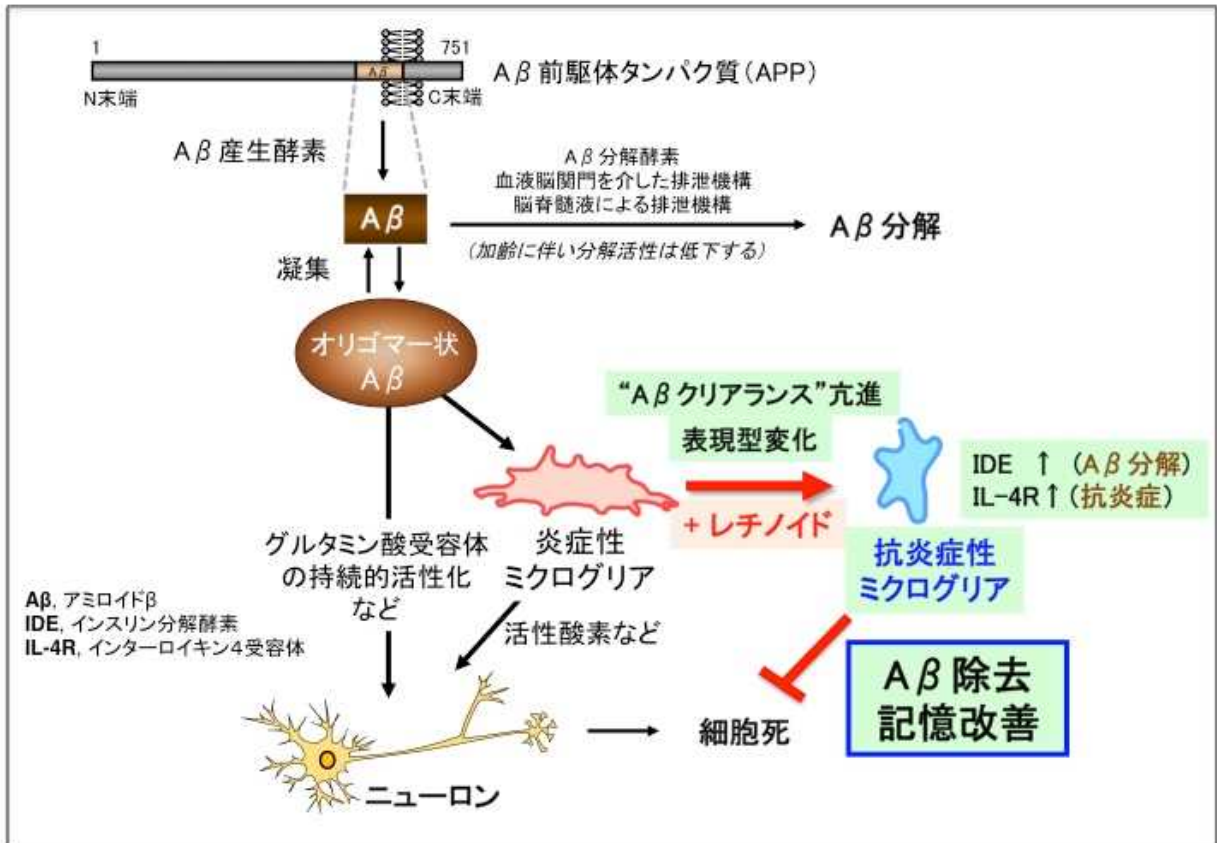


図1. レチノイド処理マイクログリアによるオリゴマー状Aβのクリアランス(概要)

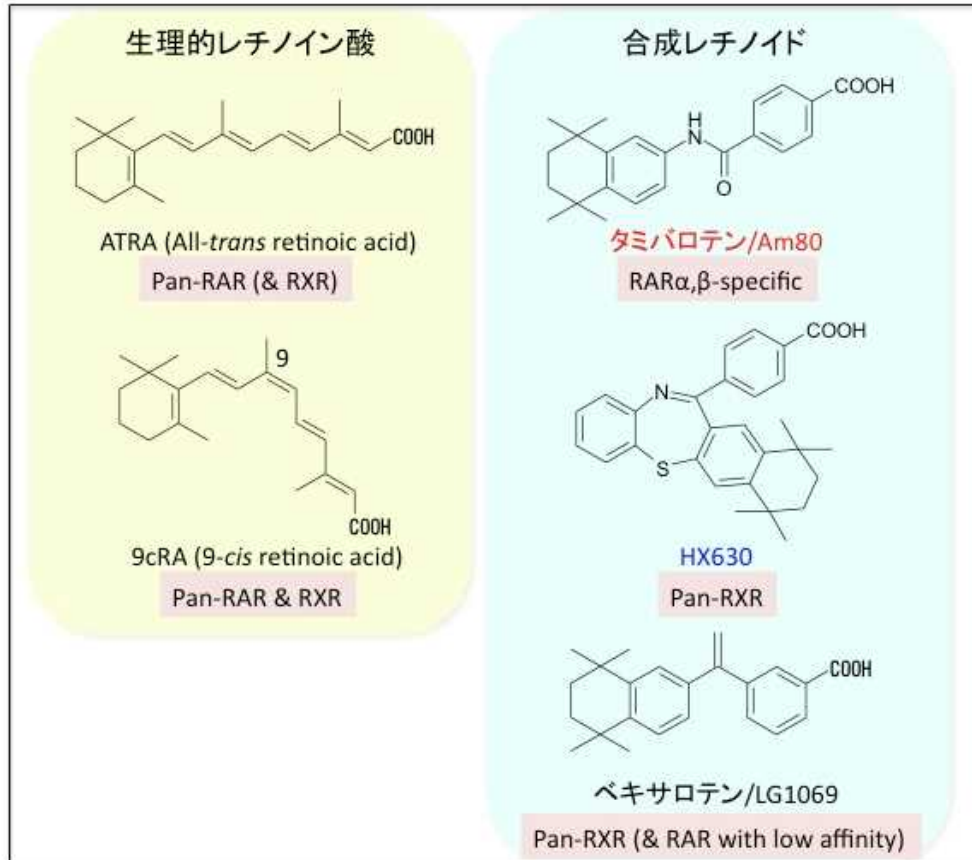


図2. 代表的レチノイド(作動薬)の化学構造式

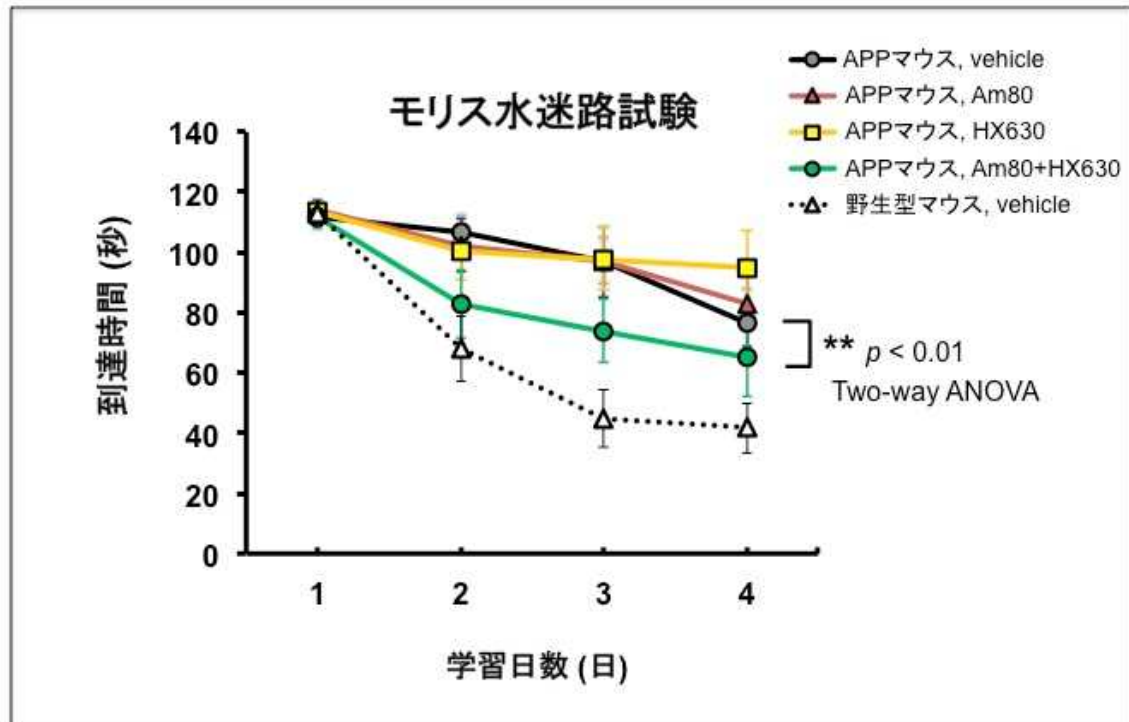


図5. タミパロテン(Am80)とHX630を併用経口投与すると、アルツハイマー病モデルAPP23マウスにおける空間認知障害が改善される

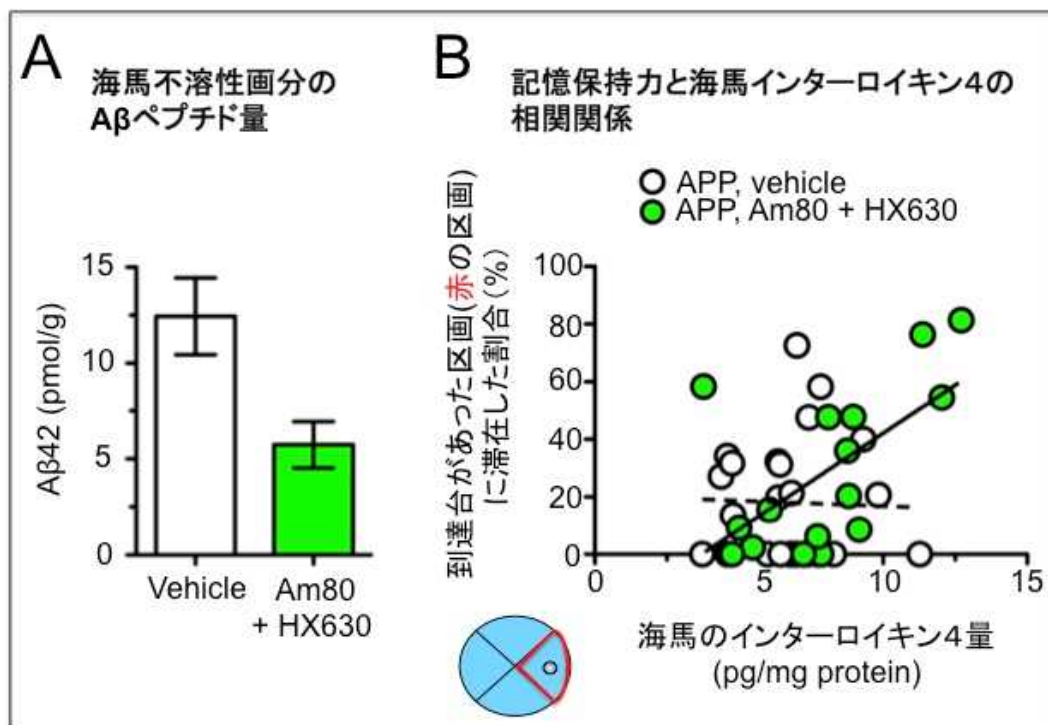


図6. タミパロテン(Am80)とHX630を併用経口投与すると、(A)海馬での不溶性Aβペプチド量が減少するとともに、(B)海馬インターロイキン4レベル(横軸)と記憶の指標(縦軸)が正の相関を示す

(用語)

- ※1 レチノイド：ビタミン A の活性体であるレチノイン酸や人工的に合成された同様の活性を持つ化合物の総称。
- ※2 ミクログリア：神経組織が炎症や変性等の障害を受けると活性化し、病変の修復に関与する。
- ※3 マクロファージ：死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を貪食して消化する細胞。

(論文名)

Cooperative Therapeutic Action of Retinoic Acid Receptor and Retinoid X Receptor Agonists in a Mouse Model of Alzheimer' s Disease

(アルツハイマー病モデルマウスにおけるレチノイン酸受容体作動薬とレチノイド X 受容体作動薬の協調的な治療効果)

(雑誌名)

「Journal of Alzheimer' s Disease」 Volume 42/Issue 2, which is scheduled for online publication on August 26, 2014 (An early online version of this article has been published on June 10, 2014)

(アルツハイマー病に関する専門誌「Journal of Alzheimer' s disease」オンライン速報版で 2014 年 6 月 10 日に掲載された (印刷版は 2014 年 8 月 26 日 (第 42 巻 2 号) に掲載予定))

(著者名)

Kohichi Kawahara¹, Michita Suenobu¹, Hideyuki Ohtsuka¹, Akihiko Kuniyasu¹, Yukihiko Sugimoto¹, Madoka Nakagomi², Hiroshi Fukasawa², Koichi Shudo², and Hitoshi Nakayama¹

(川原浩一¹, 末延道太¹, 大塚英起¹, 國安明彦¹, 杉本幸彦¹, 中込まどか², 深澤弘志², 首藤紘一², 中山 仁¹)

¹熊本大学大学院生命科学研究部 (薬学系)

²財団法人乙卯研究所

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

薬学生化学分野

担当：助教 川原浩一

電話：096-371-4358

e-mail:kkawa@gpo.kumamoto-u.ac.jp