

## アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って

同志社大学脳科学研究科 杉本八郎

アリセプトは新規化学構造では世界で初めてアルツハイマー病 (AD) 治療薬として開発に成功した。当時だれもが振り向かなかったコリン仮説に基づく作用機序であった。またそのために開発に成功したとも言える。神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を阻害して ACh を増やすことがその機序である。だれも成功しなかったその機序による治療薬の開発は困難を極めた。幾つかの挫折があった。しかしその度に幸運な出来事に会い難関を突破することができた。

現在では AChE 阻害作用による AD 治療薬はアリセプトの他にイクセロンとガランタミンがある。また作用機序は異なる NMDA の拮抗作用によるメマンチンがある。しかしそれらはいずれも対症療法であって病気の進行を遅らせることはできても根本から治療することはできない。

今世界中の研究者たちは二つの治療コンセプトによる根本治療薬の開発に鎬を削っている。アルツハイマー病は脳皮質や海馬の神経細胞が進行性に変性した結果に発症する。その二つの作用機序はアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) とタウタンパクの凝集塊が原因物質と目されている。最近いくつかの臨床治験の結果が公表された。そのひとつは  $\gamma$ -secretase の modulator であるタレンフルビルと  $\gamma$ -secretase の inhibitor であるセメガセスタットである。しかし第3相臨床治験の結果は期待されたものではなかった。また  $A\beta$  の凝集阻害剤ではトラミプロセートの第3相臨床治験の結果が公表されたが失敗に終わった。これらの臨床治験の公表と相前後して  $A\beta$  のワクチンの第2相臨床治験の結果が判明した。おそらく  $A\beta$  仮説で世界が最も注目したのが  $A\beta$  のワクチンではないだろうか。しかし開発の当初から懸念されていた脊髄脳炎が第2相臨床治験の途中で発見された。エラン社は臨床治験を続行することを断念した。

いま世界の研究者たちはタウタンパクの機序に注目している。  $A\beta$  仮説より遅く注目されたのでまだ臨床試験に入ってもものは少ない。その代表できるものは色素であるメチレンブルーとその還元体である LMTX がある。私たちはクルクミンの多彩な作用に注目してその誘導体を 1,000 化合物以上合成した。その中から最もタウ凝集阻害作用が強く脳内移行性もよい GT 863 を見出すことに成功した。ようやく来年度から第1相臨床試験に入るところまで来ることができた。

アリセプトの開発に成功してから 18 年が過ぎた。その時から次は AD の根本治療薬の開発を目指してきた。ようやく私たちは AD の根本治療薬開発の端緒に着くことができた。まだまだこれから厳しく困難な道が続くと思われる。しかし世界に魁て日本からアリセプトの開発に成功した者として、もう一度 AD の根本治療薬の開発を日本から世界に魁て開発に成功したい。その見果てぬ開発の夢の一端を皆さんにお話したい。