

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：アルツハイマー病根本治療薬創出のための統合的研究

2. 研究代表者：岩坪 威（東京大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 研究概要

本研究の目的は、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βアミロイド(Aβ)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しようとするものである。研究の方法は以下のものである。

Aβ産生については、γ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する。Aβそのものについては、重合体の形成・毒性機構、ならびにβ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する。Aβ免疫療法の分子メカニズムにつき、遺伝子改変マウスやモデル細胞を用いて解明する。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う。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

東京大学グループは、研究項目の大半は当初の計画通り、あるいはこれを上回る成果をあげており、研究は進展している。特に、γセクレターゼの解析が進展しており、その知見をもとに、γセクレターゼの阻害薬、モジュレーター薬を見出した。

γセクレターゼの構造活性相関解析と各種化合物の作用機序の検討は世界で他の追従を許さず、極めて科学性インパクトを持った研究として、その重要性は評価される。本研究成果が生み出す成果は、すでに一部が臨床治験に入り、製薬企業との共同研究へと進展している。また、オリジナルな骨格をもつNS-GSIやモジュレーターの開発にも成功している。γセクレターゼの阻害剤の開発は治療を目指すインパクトの高い研究である。

また、ニカストリンを標的とする抗体治療の可能性を示唆する知見も得ている。

東北大学グループの研究もほぼ順調に進められている。血液中バイオマーカーの探索中止は残念であるが、やむを得ないと思われる。BF-227プローブを用いた先駆的ヒトアミロイドPET研究は順調に成果をあげている。

アルツハイマー病は今後、急増する疾患であり、社会的問題としても極めて深刻である。本研究はアルツハイマー病の分子病態の理解に基づく、根本治療・予防法の開発を目指すものであり、社会への還元という意味では極めて重要な内容である。

代表者のリーダーシップは極めて高く、研究チームの体制は良好であり、研究遂行能力は高い。

4-2. 今後の研究に向けて

γセクレターゼの構造解析や阻害剤等の作動機構の研究が高いレベルで行われており、今後Aβ特異的なγセクレターゼ阻害薬やモジュレーターの開発が行われる上で重要性を持つものと考えられる。今後はγセクレターゼ複合体の構造解析と阻害剤・モジュレーター薬の作動機構解明に期待がかかる。これらの基礎的研究成果をもとに治療薬の開発に結び付く成果を期待したい。

Aβ免疫療法研究過程で明らかになった抗体の中枢移行の現象は極めて重要な発見であり、今後の創薬動向にインパクトを与えるものである。今後はこの知見をもとに脳からのAβ排出を標的とする治療法とそのメカニズムに関する研究の進展が期待できる。

PETプローブの開発は実用化に向けて進展するであろう。

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いて根本的治療や予防法を研究することが本研究の目的である。特にA β の凝集機序や γ セクレターゼの構造機能解析を明らかにして創薬に結びつける研究は世界的に最も先行している研究グループのひとつであり、大いに期待できる。分子メカニズムの解析により、薬物のラショナルデザインを目指すこのアプローチを徹底して進めて行くべきである。

抗体療法は魅力のある治療法であり、現時点では最も可能性の高い治療法の一つと考えられるが、臨床治験に踏み込むためには、どのような条件が満たされるべきかについて十分な検討が必要である。BF-227を用いたアミロイドPETがMCIからADへのコンバージョンを予測するのに最も鋭敏な検査法であることを明らかにした研究は臨床への導入を含め、大きな期待を抱かせる内容である。

研究は当初の研究計画に沿ってほぼ順調に進展しているとみてよい。