



公益財団法人

神戸医療産業都市推進機構

Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

記者資料提供：令和3（2021）年5月21日

経営企画部 広報戦略課 永田・太田・森口

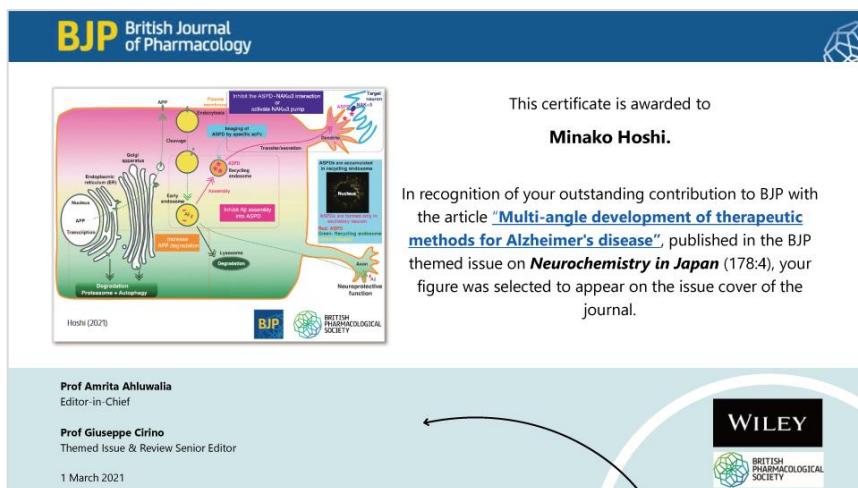
TEL: 078-306-2231 E-mail: kbic-pr（末尾に @fbri-kobe.org をつけてください）

## アルツハイマー病発症メカニズムの正しい理解に基づく 多角的治療戦略の提案

星美奈子博士の研究論文が英国薬理学会から高く評価され表紙を飾る

神戸医療産業都市推進機構（神戸市、理事長：本庶佑、以下「当機構」）は、星美奈子博士（当機構先端医療研究センター神経変性疾患研究部長）の研究成果が英国薬理学会誌『British Journal of Pharmacology』に掲載されましたので、お知らせします。

星博士のこのたびの研究論文は、アルツハイマー病の根本的治療に結び付く画期的な提案として極めて高い評価を受けており、同誌はその卓越した貢献を称え、研究の一端を表紙に飾っています。



英国薬理学会誌 *British Journal of Pharmacology* 表紙掲載（左）と卓越した貢献を称える Certificate = 証明書が授与された（右）

### 【本研究のポイント】

- **アルツハイマー病に対して高度な独自技術の蓄積が必要となる多角的治療戦略を提案した**  
具体的には（1）次世代創薬で注目される中分子薬によりアミロイドβ（Aβ）凝集体表面とナトリウムポンプの相互作用を阻止、（2）低分子薬によるナトリウムポンプ自体を活性化、（3）Aβの凝集体であるアミロスフェロイドを形成前に阻害し超早期医療を実現の3つのアプローチ
- 星博士は神経細胞死のきっかけとなる毒性構造体とそれらが神経の活動に必要なナトリウムポンプの働きを阻害することを既に証明しており、ナトリウムポンプへのダメージを阻止する薬物候補の開発に成功している

パーキンソン病においても原因は凝集体によるナトリウムポンプの活性阻害であることから、このたびの治療戦略はアルツハイマー病を超えた波及効果が期待されます。

※研究成果等の具体的な内容につきましては、**添付資料**をご参照ください。

※報道（取材等）に関する件は、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構・広報戦略課までお問合せ下さい。

※FBRIのロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

## ■ 発表者

### 星 美奈子

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
先端医療研究センター神経変性疾患研究部長



東京大学大学院理学系研究科博士課程修了（理学博士）。国立精神・神経センターで研究員、三菱化学生命科学研究所において主任研究員などを務めたのち、2009年より京都大学大学院医学研究科・特定准教授。2011年4月より当機構の客員上席研究員を兼任し、2018年4月より現職。

## ■ お問い合わせ

### （研究に関すること）

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
経営企画部 研究事業推進課 清水

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri（末尾に @fbri.org をつけてください）

### （報道（取材等）に関すること）

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
経営企画部 広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231 E-mail: kbic-pr（末尾に @fbri-kobe.org をつけてください）

2021（令和3）年5月21日  
公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

## アルツハイマー病発症メカニズムの正しい理解に基づく画期的治療戦略の提案

### 概要

アルツハイマー病に対する根本的治療法は未だに確立していないが、その理由は発症メカニズムが正しく理解されていなかったからである。本研究機構神経変性疾患研究部長の星らは特異な毒性構造体によって神経の活動に必須なナトリウムポンプの働きが阻害され、神経細胞が死ぬことがアルツハイマー病のきっかけとなることを証明し、その構造体を特異的に認識する抗体、また、ナトリウムポンプへその構造体が結合することを阻止する薬物候補の開発に成功している。今回、その抗体を利用し、毒性構造体のみを細胞内で自己消化する（生体に本来備わっている機構を用いて掃除する）手段を新たに構想し、発症メカニズムの正しい理解に基づく多角的治療法を提案した。以上の治療戦略は、独自技術の蓄積を必要とするため、本研究機構でのみ実施可能なものである。この提案を、権威ある英国薬理学会誌2月号に発表したところ、アルツハイマー病の根本的治療に結び付く画期的な提案と認められ、表紙に採用されるなど、極めて高い評価を受けた。

### 1. 背景

アルツハイマー病（AD）の患者数は、2018年に世界で5千万人に達し、2025年には1億5千万人を超えると推定されており、根本的治療薬の出現が待望されている。星は、1997年よりAD脳における神経細胞死の分子メカニズム解明に取り組み、神経細胞死のトリガーと考えられる毒性構造体アミロスフェロイド（ASPD）※1を発見し2003年に米国科学アカデミー紀要にて報告した。2015年には、ASPDはナトリウムポンプ※2に結合し、そのポンプ活性を阻害し神経細胞死を誘導することを証明、米国科学アカデミー紀要にて報告した。ナトリウムポンプは、神経細胞の生存と機能に必要不可欠であり、星らの報告以前には疾病に関わるとは予想されていなかった。ところが、星らの発見に続いて、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症で同様の報告が続く（Shrivastava et al. *EMBOJ.*,2015 ; Ruegsegger et al. *Acta Neuropathol.* 2016）、ナトリウムポンプと神経変性疾患の関係が注目されるようになっている。

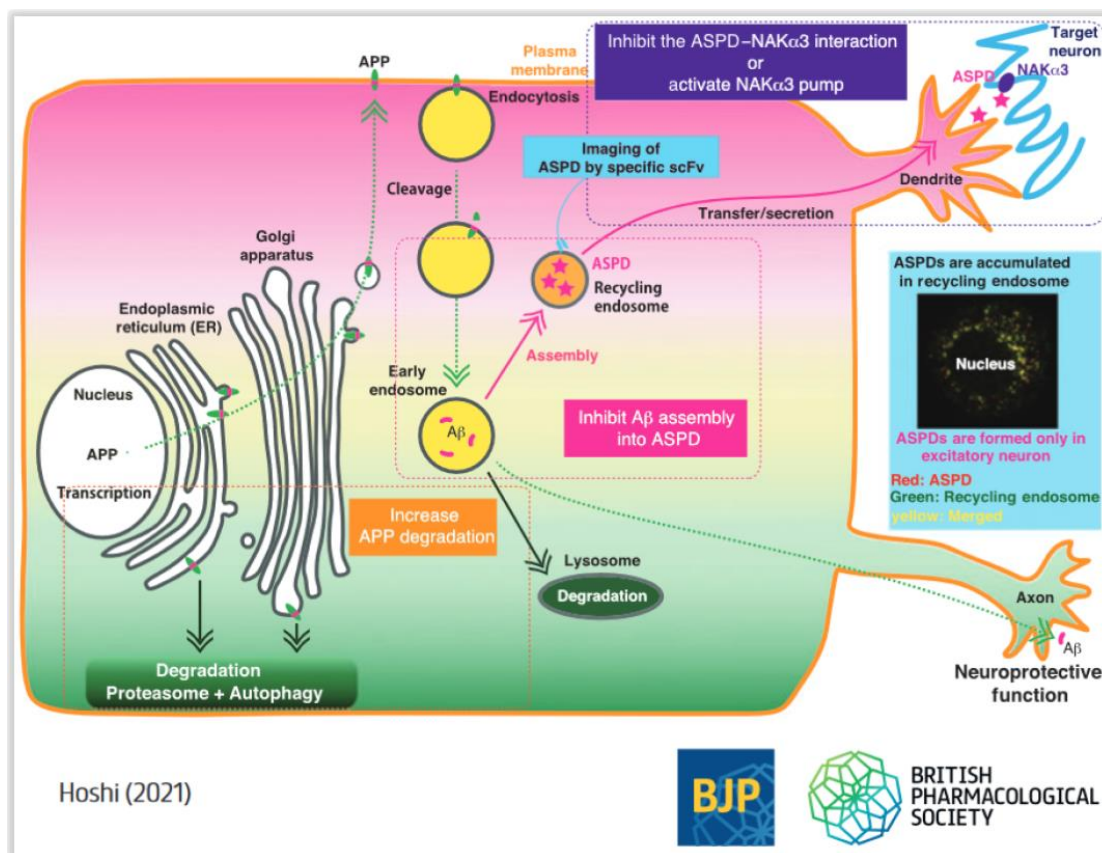
### 2. 研究手法・成果

ADの発症トリガーとしては、アミロイドβが最も有望であるが、治療薬開発の道は極めて厳しい。その理由の1つとして、凝集する前のアミロイドβ自体には神経保護作用があること、さらに、脳にアミロイドβの毒性凝集体が検出される時点では既に病気の段階まで進んでいるということが上げられる。従って、毒性凝集体を早期かつ選択的に除去することが重要となる。その視点から、改めて今の状況を見据え、アミロイドβを標的としたAD治療法開発について、今どういう治療戦略が実際に可能であるかについて、自分たちの研究成果を中心に議論を行った。

具体的に提案した戦略としては、1つは、アミロイドβの凝集体表面を、今次世代創薬として注目され

る中分子薬※3 でマスクしナトリウムポンプとの相互作用を阻止すること。2つめは、低分子薬によりナトリウムポンプ自体を活性化すること。3つめは、アミロイド  $\beta$  の凝集体形成を解明し、凝集体自体を形成される前に阻害することで超早期医療を実現することである。

上記3点は、現在、神経変性疾患研究部門で実際に取り組んでいるプロジェクトである。特に、最後の戦略は、最近の研究成果により、毒性凝集体の早期かつ選択的除去が実現可能であると確信したために現在取り組んでいる内容である。毒性凝集体を選択的に捕捉するツール（抗体）と解析系を持っているからこそ初めて可能となった全く新しい取り組みである。そのコンセプトが Editor-in-Chief である Amrita Ahluwalia 教授、Review & Themed Issue Senior Editor である Giuseppe Cirino 教授の高い評価を得て、英国薬理学会誌 2021 年 2 月号の BJP 表紙として採択されるに至った（下図）。



### 3. 波及効果

AD 治療薬開発については出口が見えない状況が続いている。アミロイド  $\beta$  が、現時点で検出可能な最初期のトリガーであることは疑いを得ないが、そもそもなぜ凝集が起こるのかなどの不明点が多く、基礎研究が行うべき課題も多く残されている。今回、具体的な研究成果に基づき現在可能な治療戦略について提案を行った。パーキンソン病でもその原因は凝集体によるナトリウムポンプの活性阻害であることが示されていることから、ここに提案した治療戦略はアルツハイマー病をはるかに超えた波及効果がある。提案した治療戦略はいずれも高度な技術的蓄積を必要としており、本研究機構でのみ遂行可能なものである。

#### 4. 今後の予定

人生を最後まで笑顔で過ごせるような未来を次世代に残すために、本研究機構では、我々と一緒に治療法の開発に挑戦したいという企業とともに上記3つの戦略を前に進め、神戸発の新しい治療法への道筋をつけたいと考えている。共同研究については研究事業推進課にご連絡いただきたい。

#### ■ 論文タイトルと著者

タイトル：Multi-angle development of therapeutic methods for Alzheimer's disease

著者：星 美奈子

所属：公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 神経変性疾患研究部

掲載誌：*Br. J. Pharmacol.* (表紙)

DOI：10.1111/bph.15174

#### ■ 用語解説

##### ※1 アミロスフェロイド

星らが見出した、アルツハイマー病患者の神経細胞内で形成される強い神経毒性を持つ球状の凝集体。アミロイド $\beta$ が約30個集合することで特異的な球状構造を形成し、それが神経細胞膜上のナトリウムポンプに結合して、ポンプ活性を阻害することで毒性を発揮する。

##### ※2 ナトリウムポンプ

ほぼすべての動物細胞の細胞膜上に存在し、ATPの化学エネルギーを用いることで、濃度勾配に逆らって、ATP1分子当たり細胞内から外に3個のナトリウムイオンを汲みだし、外から内へ2個のカリウムイオンを取り入れるポンプ蛋白質。このポンプタンパク質が作り出すナトリウムの濃度差によって神経細胞が興奮することが可能になるなど、神経細胞を含む全ての細胞の生命活動の基盤となる重要な役割を担っている。近年、神経特異的なナトリウムポンプの異常が、アルツハイマー病やパーキンソン病の神経障害と結びつくことが星らや他の研究者によりそれぞれ見出され、神経変性疾患との関係について新たな注目を集めている。

##### ※3 中分子薬

分子量500～2000程度のもので、分子量の小さい低分子薬と、分子量の大きい抗体医薬などの中間に位置付けられる医薬品。低分子薬と抗体医薬の利点を併せ持つ次世代創薬として期待されている。経口投与も可能で、化学合成できるため製造コストも安く抑えられる。中分子を使うことで、抗体医薬が狙う標的だけではなく、低分子や抗体では狙えなかった、高い特異性が必要な細胞内分子や、細胞内でのタンパク質/タンパク質相互作用やタンパク質/核酸相互作用にアプローチすることが可能になると考えられている。



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 <https://www.fbri-kobe.org>

**FBRI** : Foundation for **B**iomedical **R**esearch and **I**nnovation at Kobe

神戸医療産業都市推進機構（理事長：本庶佑）は、阪神・淡路大震災からの創造的復興プロジェクト「神戸医療産業都市」の中核的支援機関および先端医療研究機能を併せ持つ財団法人として2000年3月に設立されました。2018年4月、神戸医療産業都市推進機構へと組織を発展的に改組、「健康長寿社会に向けた課題解決策を神戸から世界へ発信していく」ことを掲げ事業を推進しています。

**先端医療研究センター 神経変性疾患研究部** <https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research3/>

「一生健やかに笑顔で生きる」ため、ヒトの脳を識り、神経変性疾患の治療法開発に挑戦

ヒトの脳は、これまでの記憶と学習に基づいて、自分がこれからどう生きたいのか？という「私らしさ」の根本を決めています。アルツハイマー病を初めとする神経変性疾患では、脳の中で「神経細胞」が死んでいくことで、この私らしさが失われていきます。私達は、分子のレベルで、なぜ、どうして、どうやって神経細胞が死んでいくのかを明らかにしつつあり、正しい理解に基づいてそれを防ぎ、最期まで健やかに私らしく人生を歩める手伝いをしていきたいと思っています。

**BJP (British Journal of Pharmacology) について**

BJP は1946年に英国薬理学会の学会誌として創設された薬理学の分野として権威のある雑誌。毎年、サプリメントとして発行する *The Concise Guide to PHARMACOLOGY*でも有名である。

## ■お問合せ

(研究に関すること)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
経営企画部 研究事業推進課 清水

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri (末尾に @fbri.org をつけてください)

(報道(取材等)に関すること)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
経営企画部 広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231 E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)