

CBI 学会としてアルツハイマー疾患のどう取り組むか？

Metabolic Syndrome との関係

開催趣旨にも述べていますように、「神経変性疾患の標的と創薬 - I」と題する今回の講演会は、この数年集中的に取り上げてきました、「核内受容体と生活習慣病」のような取り組みを他の主要な疾患に拡張していく、という活動の最初の一步として企画しました。とくに今回は、Metabolic Syndrome とアルツハイマー疾患に代表される神経変性症 Neurodegenerative Disease との関連を探るという意味で、小胞体ストレス ER (endoplasmic reticulum) stress を一つの出発点とすることにしました。

その理由は、Metabolic Syndrome が、がんやアルツハイマー疾患のような神経変性症 Neurodegenerative disease の引き金になる可能性が指摘されていることです。これについては、2008 年 7 月 24 日の Nature 誌に論文が特集されています。

その分子メカニズムとして疑われているのは、炎症です。すなわち、Metabolic Syndrome とは、内臓脂肪組織が肥大した状態ですが、そうした脂肪組織からは、TNF- α や IL-6 のような免疫因子 Cytokine が放出されます。そうした Cytokine は NF- κ B が関与する慢性的な炎症反応を引き起こします。こうした慢性的な炎症が脂肪組織 Adipocyte で続くとインシュリン抵抗性や 2 型糖尿病の発症とを招き、(Macrophage のような) 免疫細胞で起きると血管壁に蓄積する動脈硬化症 Arteriosclerosis となり、脳の神経細胞で起きるとアルツハイマー疾患やパーキンソン病のような神経変性疾患となり、肝細胞などで起きるとがんになる、という考えです。こうした考えはまだ作業仮説の域にとどまっていますが、支持者を増やしているように見えます。

この代謝疾患と炎症応答を関係づける分子機構として最近注目されているのが、ER (endoplasmic reticulum) stress 小胞体ストレスです。小胞体はタンパク質の折りたたみ工場と見なされています。すなわち可溶性タンパク質や膜たんぱく質の生合成、折り畳み、アセンブリー、修飾に関わっています。細胞内に正常に折り畳まれていないタンパク質が増大してくると、小胞体内の unfolded-protein-response (UPR) 経路が活性化され、これが炎症を引き起こす可能性が指摘されています。それゆえ、大量のタンパク質を分泌するように分化した細胞群、例えば Macrophage、神経細胞 Oligodendrocyte、脂肪細胞 Adipocyte、 β 細胞などにおいては、こうした UPR 経路が活性化されやすく、それらが、動脈硬化、インシュリン抵抗性や肥満、神経変性症、糖尿病などを招く、という仮説が提唱されています[1]。

核内受容体との関係

さらに、上記の仮説において、代謝と炎症を結びつける転写因子が脂質のセンサーと呼ばれる核内受容体、PPAR や LXR であることも指摘されています。2006 年の CBI 学会の年次大会に招聘した、(当時) GSK (Glaxo SmithKlein) 社の研究担当副社長であった A. Roses 氏は、「アルツハイマー疾患は脳の糖尿病だ」と言い、同社が糖尿病薬をアルツハイマー疾患治療の治験に使っていると話してくれました。代表的な糖尿病薬として PPAR γ Agonists が知られていますが、PPAR γ Agonists がアルツハイマー疾患に有効であるという報告は増えています[2]。LXR の役割については、本年度の大会で、Tontonoz 教授が、最近の発見の一部を報告されています[3]。さらに、PPAR γ だけでなく、その共役因子 PGC1 α を介した運動の効用に関する報告もなされています[4]。

さらに、Hormone Replacement Therapy (HRT) との関連で、エストロゲンがアルツハイマー疾患の改善に有効であるという経験則が語られていますが、これについても Wyeth 社が、マウスを使って、ER α には結合せず ER β に結合する化合物に、アルツハイマー疾患の改善効果があるという、興味深い結果を出しています[5]。

その他の標的

seladin-1

アルツハイマー疾患の治療標的として最近注目されているのが、*seladin-1* (SElective AD INdicator-1) という遺伝子です。これは、2000 年に、アルツハイマー疾患状態の脳の関係領域で発現が抑制されている遺伝子として発見され、神経系を保護する働きがあるとして、アルツハイマー疾患治療の標的になるのではないかと注目されるようになりました。これはコレステロールの合成 (生合成の最後のステップ) に触媒として関与している酵素をコードする遺伝子であり、caspase 3 の働きを抑制して apoptosis を抑制すること、Thyroid hormone の影響を受けること、LXR の標的遺伝子であることなど、急速に知見が蓄積されています[6]。また、計算機で構造から治療薬を探索する研究も始まっています。

HDAC (Histone deacetylase)

DNA が巻きついているタンパク質であるヒストンの末端のいくつかの残基がアセチル化される現象は、遺伝子発現を制御する、いわゆる epigenetic な過程 (post translational modification) として、とくにがん化との関係が指摘されており、その阻害剤が抗がん剤となるという視点から薬物標的として、創薬研究者の関心も高くなっています。これについてはすでに CBI 学会の講演会でも講演していただいたことがあります。現在、ヒストン脱アセチル化酵素 histone deacetylase の阻害剤は、中枢神経系の薬のとしても注目されています。比較的最近の Nature Review Drug Discovery 誌には、その状況が紹介されています[7]。標的としての HDAC として、新たに浮上してきたのは、Sirtuin です。Sirtuin は、

メタボリック症候群でも注目されていますが、NAD 依存性のヒストン脱アセチル化酵素であり、class III HDAC と呼ばれて、他の HDAC と構造が異なっています。

興味深いことは、この HDAC 阻害剤が、ヒストンのアセチル化をもたらし、記憶の増強とシナプス可塑性をもたらすことです。さらに最近、Kim N. Greenet らは、その阻害剤である nicotinamide (ビタミン B3) が、認知機能障害の回復につながることをマウス (3xTg-AD) を使った実験で報告しています[8]。これは現在容易に入手できるサプリメントが、アルツハイマー疾患の改善をもたらすという、かなり衝撃的な話であり、最近マスメディア (欧米の) でも、話題になりました。計算機による Sirtuin の阻害剤開発研究もすでに始まっています。

Conformational Disease

タンパク質の misfolding という分子機構が関係した疾患は、Conformational Disease という概念で捉えられていますが、これに属する疾患としては、Alzheimer's disease、Parkinson's Disease、Huntington's Disease、および Serpinopathies と呼ばれるいくつかの疾患があります。Alzheimer's disease が amyloid (タンパク質) の misfolding に関係しているのに対し、肺気腫 (emphysema)、若年性認知症、肝硬変 (liver cirrhosis) を含む Serpinopathies は、serpin protein の polymerization が原因になります。この最後の例については、最近 M. Yamazaki らが X線結晶解析を基礎にした分子機構の解明を報告しています[9]。

情報計算技法の役割

上記では触れませんでした。情報計算の専門家の立場から、神経変性症にどのような問題があるかは、例えば文献[10]がわかりやすいと思います。

他の分野もそうですが、神経変性症に関する研究も急速に進歩しています。現在、CBI学会は、Pathway/Network to Disease & Drug Discovery を活動の標語としています。神経変性症に関してもそうした「経路網から疾病を理解する」、ということが現実性を帯びてきたように思われます。また、ER α と ER β 、LXR、PPAR などの核内受容体や、Sirtuin のような多くの疾患に関係した薬物標的や、seladin-1 のような新標的も見えてきています。GWA (genome-wide association study) を含め、こうした研究には情報計算の専門家が協力すべき多様な課題が数多くあります。また、標的が想定された場合は、計算創薬的な技法の出番であることは、言うを待ちません。しかし情報計算の専門家が、そうした料理すべき材料が提供されるのをただ待つだけという姿勢では、国際競争には脱落していくような気がします。私たちが、核内受容体と生活習慣病 (NR-MS) 計画で提案してきたように、いまや重要なのは、個々の技法よりは、生物医学の主要な領域の問題解決のための研究者

Community を形成することです。そうした戦略思考の重要さは、とくに若手の研究者に理解していただきたいと思います。

なお、上記の原稿を急いで書いた後に、*Nature Reviews Drug Discovery* の最新号に、ER ストレスと創薬に関する総説[11]が掲載されていることに気がつきましたので、文献として追加しておきます。

(文責、CBI 学会事務局担当理事、講演会世話人、神沼二眞)

- [1] Kezhong Zhang & Randal J. Kaufman, “From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory Response”, *Nature*, **454**, 455-462 (2008).
- [2] A. Bernardo and L. Minghetti, “Regulation of Glial Cell Functions by PPAR- γ Natural and Synthetic Agonists”, *PPAR Research*, Vol. 2008, Article ID 864140
- [3] S. J. Bensinger & P. Tontonoz, “Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors”, *Nature*, **454**, 470-477 (2008).
- [4] Christoph Handschin & Bruce M. Spiegelman, “The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease”, *Nature*, **454**, 463-469 (2008).
- [5] Feng Liu et al., “Activation of estrogen receptor- β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory”, *Nature Neuroscience*, **11**(3): 334-343 (2008).
- [6] A. Peri and M. Serio, “Neuroprotective effects of the Alzheimer’s disease-related gene *seladin-1*”, *Journal of Molecular Endocrinology*, **41**: 251–261 (2008).
- [7] A. G. Kazantsev, L. M. Thompson, “Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders”, *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**: 854-868 (2008).
- [8] Kim N. Green et al., “Nicotinamide Restores Cognition in Alzheimer's Disease Transgenic Mice via a Mechanism Involving Sirtuin Inhibition and Selective Reduction of Thr231-Phosphotau”, *The Journal of Neuroscience*, **28**(45):11500-11510 (2008).
- [9] M. Yamazaki et al., “Crystal structure of a stable dimer reveals the molecular basis of serpin polymerization”, *Nature*, **455**, 1255-1258 (2008).
- [10] R. Nuzzo, “Computing the Ravages of Time : Using Algorithms To Tackle Alzheimer’s Disease”, *Biomedical Computing Review*, **9** (2007).
(<http://www.biomedicalcomputationreview.org/3/4/5.pdf>)
- [11] Inki Kim, Wenjie Xu and John C. Reed, Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities, *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**: 1013-1030, 2008.