

## アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症の新しい治療法を発見

—幅広い神経難病治療への応用に期待—

### 【ポイント】

- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびアルツハイマー病は代表的な神経変性疾患（神経細胞が自滅（変性）していく病気）である。共通の発症メカニズムとして、異常に活性化したミクログリアから放出されるグルタミン酸が神経細胞を傷害する（興奮性神経細胞死）ことが考えられている。
- ミクログリアからのグルタミン酸の放出口であるギャップ結合/ヘミチャネルを、新規阻害剤 INI-0602 で阻害したところ、ALS およびアルツハイマー病のモデルマウスの病状が顕著に改善した。
- ギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤が、未だ根治療法のない ALS およびアルツハイマー病をはじめとするさまざまな神経難病の新しい治療法となる可能性が示された。

### 【背景】

アルツハイマー病は、患者数が国内で 210 万人以上（65 歳以上の 15%）、全世界で 2000 万人以上にものぼる、最も多い神経変性疾患である。記憶障害に始まり、数年かけてゆっくり進行し、日常動作の破綻、寝たきりに至るため、患者のみならず家族、介護者の負担が多大で、アメリカでは経済損失効果は年間 20 兆円と試算されている。脳内の老廃物（アミロイドβ、リン酸化タウなど）の異常な蓄積が原因と考えられているが、詳細な発症機序は未解明である。現在の治療の主体は補充療法で、根治療法は未だない。

ALS は、ルー・ゲーリックやホーキング博士が罹患したことで有名な、全身の運動麻痺を来す疾患である。感覚、思考は全く正常だが、寝たきり、発声、経口摂取、呼吸不能に至るため、機械的補助なしでは発症 3~5 年で死亡する。原因は不明で、未だ根治療法はない。

神経変性疾患に共通の発症機序として、異常に活性化したミクログリアから放出される過剰なグルタミン酸が神経細胞を殺す（興奮性神経細胞死）というメカニズムが提唱されている。この仮説に基づき、これまで、グルタミン酸受容体阻害剤やミクログリア阻害剤が治療法として試行されたが、生体内の正常なシグナル伝達を破綻させる副作用や神経保護的なミクログリアをも阻害することによる逆効果により、適用は断念されており、過剰なグルタミン酸のみ、もしくは神経傷害的なミクログリアのみを阻害する治療法が期待されていた。

研究グループは、ミクログリアからのグルタミン酸の放出口がギャップ結合/ヘミチャネルであることを世界に先駆けて見出しており、ギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤により、正常なグルタミン酸代謝に影響を及ぼすことなく、ミクログリアによる神経細胞死を抑制

できることを培養細胞モデルで証明している。しかしながら、グリチルレチン酸に代表される既存のギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤は、血液能関門を通過しないため、中枢神経系へ入らず、神経変性疾患には使用しにくい問題点があった。

#### 【研究の内容】

本研究では、多数のグリチルレチン酸誘導体を合成し、その中からギャップ結合阻害作用を保持し、中枢神経系への移行性を有する新規ギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤 INI-0602 を発見し、この新規ギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤による ALS およびアルツハイマー病に対する治療効果を検討し、以下の研究成果を得た。

- 新規ギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤 INI-0602 は、代表的なギャップ結合/ヘミチャネル阻害剤であるグリチルレチン酸誘導体カルベノキソロンと同様にギャップ結合阻害作用を持ち、カルベノキソロンに比べて高い中枢神経系への移行性を示し、副作用および毒性は認められなかった。
- INI-0602 は、培養細胞モデルおよび動物モデルにおいて、異常に活性化したミクログリアからのギャップ結合からのグルタミン酸放出を顕著に抑制し、神経細胞死を著明に減少させた。
- INI-0602 による治療は、ALS モデルマウスの脊髄運動神経の細胞死を顕著に抑制し、生存期間を顕著に延長させた。
- INI-0602 による治療は、アルツハイマー病のモデルマウスの記憶障害を正常マウスと同程度まで改善させた。これはアミロイドβの蓄積量には影響を与えなかった。

#### 【成果の意義】

本研究の結果から、INI-0602 によるギャップ結合/ヘミチャネル阻害が、ミクログリアからの過剰なグルタミン酸放出を抑制することにより、アルツハイマー病や ALS などの神経変性疾患に対する新たな治療法となる可能性が示された。多様な神経疾患で傷害神経細胞の周囲に活性化ミクログリアの増加が認められていることから、本治療法は、パーキンソン病などの他の神経変性疾患、脳梗塞などの治療法にもなりうる可能性があり、現在それらのモデル動物での有効性の検証を行っている。さらに、(独) 医薬基盤研究所の支援を受け、臨床応用へ向けて、薬剤の至適化作業を進めており、これらの過程を経て、新規治療薬として開発を進める。

#### 【用語説明】

**神経変性/神経変性疾患**：中枢神経系の特定の神経細胞群が徐々に死んでいく（神経変性）ことによって起こる、不可逆進行性かつ難治性の神経疾患である。代表的な疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、などがあり、近年の高齢化に伴い、患者数が増加している。

**ミクログリア**：中枢神経系におけるマクロファージ様の免疫担当細胞で、他の神経系細胞と異なり、起源は骨髄系由来と考えられている。正常では不活性状態で存在するが、感染、炎症、虚血、神経変性などが生じると即座に活性化され、活発に動き回り（遊走）、死細胞を貪食し、様々な生理活性物質（サイトカイン、ケモカイン、興奮性アミノ酸、一酸化窒素、活性酸素など）を分泌し、基本的には組織防衛に働く。一方、過剰な活性化は組織障害をもたらすと考えられており、神経変性の発現にも深くかかわっていると考えられている。

**グルタミン酸**：神経伝達物質のひとつ。興奮性アミノ酸の代表格で、過剰投与により興奮性神経細胞死を誘導する。生理的には $\alpha$ -ケトグルタミン酸からトランスアミナーゼの作用により産生され、分泌顆粒およびグルタミン酸トランスポーターから分泌される。

**ギャップ結合**：隣り合う細胞をつなぎ、水溶性の小さいイオンや分子を通過させる細胞間結合のこと。ギャップ結合分子が細胞間ではなく、細胞表面に存在するものをヘミチャンネルと呼ぶ。

**中枢神経移行性**：神経系は有毒物質の侵入を防ぐために高分子を通過させない**血液脳関門**、**血液神経関門**により保護されている。神経系の細胞に作用するためには、この関門を通過するような低分子のものや、ある種の脂溶性物質と結合させることにより、関門を通りやすくする必要がある。

#### 【論文名】

ギャップ結合/ヘミチャンネル阻害剤により筋萎縮性側索硬化症およびアルツハイマー病モデルの病状が改善する

(Blockade of Gap Junction Hemichannel Suppresses Disease Progression in Mouse Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Alzheimer's Disease).

PLoS ONE (6月21日掲載予定)

#### 著者名（研究組織）

竹内英之<sup>1)</sup>、溝口博之<sup>2)</sup>、土井由紀子<sup>1)</sup>、金世杰<sup>1)</sup>、野田万理子<sup>1)</sup>、梁劍峰<sup>1)</sup>、李花<sup>1)</sup>、周妍<sup>1)</sup>、森ララミ<sup>2)</sup>、安岡智子<sup>1)</sup>、李恩東<sup>1)</sup>、Bijay Parajuli<sup>1)</sup>、川ノ口潤<sup>1)</sup>、藺部佳史<sup>1)</sup>、佐藤純<sup>2)</sup>、山中宏治<sup>3)</sup>、祖父江元<sup>4)</sup>、水野哲也<sup>1)</sup>、錫村明生<sup>1)</sup>

1) 名古屋大学環境医学研究所免疫系分野（神経免疫学）

2) 名古屋大学環境医学研究所近未来環境シミュレーションセンター

3) 理化学研究所運動ニューロン変性研究チーム

4) 名古屋大学医学研究科神経内科