

認知症の疾患修飾薬の現状～抗タウオパチー薬を中心として～

添田 義行¹⁾ 高島 明彦¹⁾

要旨：認知症は高齢社会にともなって患者数が増加している。その内、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症の一部の疾患は微小管結合蛋白質のタウが脳内に沈着することから、タウオパチーで総称される。したがって、タウは疾患を超えて認知症病態に関与すると考えられ、タウ標的薬剤（リン酸化阻害および凝集阻害剤など）は認知症治療薬として有望である。そこで本稿では、タウを標的とした薬剤の現在までの成績を臨床試験を中心としてまとめ、今後の認知症治療薬開発の一助としたい。さらに、われわれが発見した新規タウ凝集阻害剤の成績を記載した。これらの実験結果から、タウ凝集が認知症治療の重要なターゲットとなる可能性が示唆された。

(臨床神経 2014;54:1178-1180)

Key words：タウ凝集阻害剤, タウオパチー

1. はじめに

我が国の認知症患者は高齢社会にともなって増加の一途を辿っており、2012年時点で462万人が認知症を発症していると推定されている¹⁾。その中でも、約60%以上を占めると考えられているアルツハイマー病(AD)やピック病などのFTLDの一部の疾患はタウ蛋白質が脳内に沈着する疾患であり、タウオパチーで総称されている。このことから、タウを標的とした治療薬は疾患を超えた認知機能障害改善薬と成りえる可能性がある。タウは元来、微小管結合蛋白質の1つとして同定されたが、タウオパチー病態では様々な異常修飾(凝集や過剰リン酸化など)を受けることが知られており²⁾、基礎研究から臨床研究のレベルでリン酸化阻害剤などいくつかの疾患修飾薬が報告されている。一方、われわれをふくめた各研究グループの成果より、タウ凝集はタウの毒性に重要であると指摘されている。したがって、タウ凝集を阻害する薬剤はタウによる毒性を抑制し、認知機能障害を改善できる可能性がある。そこで、われわれはタウ凝集阻害剤の探索研究をおこなった。その結果、タウ凝集および神経毒性を抑制できる新規化合物を発見し、さらにそのタウ凝集阻害機構についても解明した。

以上をうけて、本稿では以下2点に焦点をあてた。

- ・タウオパチーに対する疾患修飾薬の現状
- ・われわれの研究でみいだした新規タウ凝集阻害剤

2. タウ疾患修飾薬の現状

タウ蛋白質はタウオパチー病態で多彩な修飾を受けており²⁾、現在までに(1)タウ過剰リン酸化阻害剤、(2)タウ凝集阻害剤、(3)タウワクチンをもちいた臨床研究がおこなわれてき

た。ここでは各薬剤の開発の背景と簡単な成績、さらに医薬品を開発するための利点および難点を記載し、考察した。なお、各薬剤の詳細な成績や具体的な化合物名はTable 1を参考にさせていただくと幸いである。

(1) タウ過剰リン酸化阻害剤

タウのリン酸化はキナーゼ・ホスファターゼのバランスで制御されているが、病態時の過剰リン酸化を阻害するため、創薬の経験が蓄積されているキナーゼ阻害剤が開発されてきた。その内、Glycogen synthase kinase 3 β 阻害剤のLithiumは、軽度～中等度ADを対象とした臨床試験において有意な効果は確認できなかったが、軽度認知障害を対象とした長期投与試験において認知機能を顕著に改善した³⁾。したがって、タウ過剰リン酸化阻害剤が効果を発揮するには、病態のより早い段階から投与することが必要である可能性が示された。

利点：医薬品開発の経験が蓄積されている酵素阻害剤であること

難点：・タウリン酸化部位が非常に多く、ターゲットを絞るのが困難であること

・タウ以外を基質とするため、副作用の可能性が高いこと

(2) タウ凝集阻害剤

タウ凝集はタウオパチー病態の病理学的特徴であり、さらに病態の進展と密接に関係していること、およびタウ凝集阻害剤のmethylene blueが臨床試験において非常に良い成績をあげていること⁴⁾から、現在タウ標的薬剤の中でもっとも成果が期待されている。

利点：タウの凝集を直接標的にできることから副作用が少ないと予想されていること

¹⁾ 国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター分子基盤研究部〔〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35番地〕(受付日：2014年5月21日)

Table 1 タウ疾患修飾薬の開発状況.

標的	化合物	作用機序	対象	治験(相)	成績	参考文献
過剰リン酸化	Lithium	GSK3 β 阻害	aMCI	2	認知機能改善 CSF p-tau の減少	3)
凝集	Tideglusib	GSK3 β 阻害	軽度～中等度 AD	2	認知機能改善の傾向	9)
	Methylene blue	タウ凝集阻害	軽度～中等度 AD	2	認知機能改善 脳血流量の改善 脳内糖利用の増加	4)
タウ	AADvac1	能動免疫療法	軽度～中等度 AD	1	試験中	6)

タウ疾患修飾薬について、現在までに臨床試験に進んだもののうち代表的なものを記載した。aMCI; amnesic mild cognitive impairment, GSK; Glycogen synthase kinase, AD; Alzheimer's disease, CSF; cerebral spinal fluid.

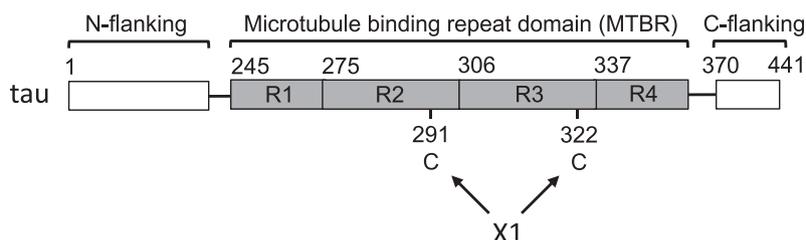


Fig. 1 タウ蛋白質の構造と X1 のタウ凝集阻害作用.

タウ蛋白質には4つのくりかえし配列より構成される微小管結合領域があり、この領域は凝集にも重要な役割を担っている。X1はR2およびR3のシステイン残基の硫黄基に結合することでタウ分子間の相互作用を抑制し、凝集を阻害していると考えられる。

難点：methylene blue に限定的である可能性が高いが、高濃度の投与において薬効が消失すること

(3) タウワクチン

タウワクチン療法は直接タウを標的としており、基礎のレベルでいくつか研究成績が報告されている⁵⁾。とくに、タウのリン酸化部位を標的とした能動および受動免疫療法をタウ過剰発現マウスに適用したばあい、タウパソロジーの抑制や行動的フェノタイプの改善などの良好な成績が報告されている。このような成果を受け、能動免疫療法としてAADvac1の第1相の治験が軽度～中等度ADを対象とし、遂行されている (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01850238)⁶⁾。

利点：病態で異常修飾されたタウのみを直接標的にできること

難点：薬剤が高価であること

このように各薬剤に利点・難点があるが、生体機能には影響を与えずに毒性をもつタウのみを標的にするのが理想的なタウ標的薬剤であると考えられる。本稿で取り上げた薬剤は臨床研究が進んでおり、これらの点をクリアできるかは今後の報告が待たれる。また、新しい作用機序を持ち、安全性の高いタウ標的薬剤の開発のため、タウの生理的および病態時における意義を解明する研究は今後ますます重要性を増していくと考えられる。

3. 新規タウ凝集阻害剤の発見

上記のように、いくつかのタウ標的薬剤が現在、臨床研究まで進んでいるが、タウ凝集阻害剤をもちいた検討がもっとも先行しており、さらに良好な成績をえている。また、これまでの報告から、ADにおいて神経原線維変化の数は認知機能障害と相関すること⁷⁾、およびFTDP17患者で発見された変異体タウは凝集と神経細胞死を誘発することから⁸⁾、タウ凝集はタウによる毒性に重要であると考えられている。そこで、われわれは新規タウ凝集阻害剤を発見するため、化合物の探索研究をおこなった。化合物が凝集阻害作用を示すにはタウと結合することが必須であると考えられるため、タウと結合できる低分子化合物を化合物アレイ (理研、長田先生のグループが開発) で探索した。その結果、6600化合物からタウと結合できる111化合物をみいだした。次に、これら化合物のタウ凝集阻害作用をリコンビナントタウをもちいた *in vitro* の実験系で検討した。その結果、タウ凝集を強く抑制できる3化合物を発見し、このうち2つは共通の骨格を有する化合物であった。そこでこの共通骨格に着目し、その化合物をX1として、さらなる *in vitro* のタウ凝集アッセイを遂行したところ、X1によるタウ凝集阻害作用はタウオリゴメリゼーション抑制作用に起因することが明らかとなった。つまり、X1はオリゴメリゼーションより前の段階から作用し、タウ凝集を抑制すると考えられる。

X1 のタウ凝集阻害機構を解明するため、X1 のタウ結合部位を同定する実験をおこなった。その結果、X1 は主にモノマータウと結合すること、およびタウの微小管結合領域の中の R2 および R3 に 1 つずつ存在するシステイン残基に結合することをみいだした (Fig. 1)。

次に、*in vivo* における X1 の効果を検討するため、P301Ltau 過剰発現マウスに X1 の投与実験をおこなった。その結果、X1 は P301Ltau 過剰発現マウスの脳内で観察されるタウ凝集および神経細胞数の低下を抑制した。したがって、X1 はタウの凝集を抑制し、神経細胞数の低下を改善できると考えられる。

以上をまとめると、タウは微小管結合領域が相互作用することで凝集し、神経毒性を誘発すると考えられているが、本研究により X1 はタウのシステイン残基の硫黄基への結合を介してタウ間のジスルフィド結合を抑制し、タウ凝集を阻害することで神経毒性を改善できる可能性が示唆された。

4. 結語

われわれおよび他の研究グループの実験結果から、タウ凝集阻害剤がタウ標的薬剤の中では、もっとも進展しており、かつ効果が有力視された薬剤である。したがって、タウ凝集を標的とした薬剤は効果的な認知症疾患修飾薬と成りえる可能性が高いと考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 厚生労働省 認知症有病率等調査, 2013
- 2) Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006247.
- 3) Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:351-356.
- 4) Wischik CM, Benthams P, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with Rember™ arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. *Alzheimer Dement* 4:T167, 2008
- 5) Yoshiyama Y, Lee VM, Trojanowski JQ. Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:784-795.
- 6) Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. *Mol Neurodegener* 2013;8:36
- 7) Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte E, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631-639.
- 8) Lewis J, McGowan E, Rockwood J, et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 2000;25:402-405.
- 9) del Ser T, Steinwachs KC, Gertz HJ, et al. Treatment of Alzheimer's disease with the GSK-3 inhibitor tideglusib: a pilot study. *J Alzheimers Dis* 2013;33:205-215.

Abstract

Development of disease modifying drugs for dementia—focusing on anti-tau drugs—

Yoshiyuki Soeda, Ph.D.¹⁾ and Akihiko Takashima, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Aging Neurobiology, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology

In an aging society, the number of people with dementia has increased. Since Alzheimer's disease and a part of frontotemporal lobe degeneration (FTLD-tau) have abnormal tau pathology in brain, these are called Tauopathy. Previously results showed that occurrence of abnormal tau has been involved in development of cognitive dysfunction and neuronal loss indicating that tau-focused drug (inhibitors of tau hyperphosphorylation, tau aggregation and so on) may be valuable in therapy for Tauopathy. This study collated data of clinical trials that evaluated tau-based drugs to help development of agent for dementia drugs in future. We discovered a novel tau aggregation inhibitor, and elucidated the inhibitory mechanism of the compound on tau aggregation. These results suggest that tau aggregation is an important target for therapy of dementia.

(Clin Neurol 2014;54:1178-1180)

Key words: tau aggregation inhibitor, tauopathy