

<シンポジウム (2)—11—2>アルツハイマー病の新展開—分子病態から治療戦略へ

## γセクレターゼ活性制御機構の理解に基づいた アルツハイマー病治療薬開発

富田 泰輔

(臨床神経 2012;52:1165-1167)

Key words : アミロイド, アルツハイマー, セクレターゼ, リスク因子

### はじめに

遺伝学・生化学的解析から、アミロイドβ蛋白 (Aβ) 産生および蓄積過程がアルツハイマー病 (AD) 発症機序に深く関与していることが示唆されており、脳内における Aβ の存在量および蓄積過程の制御は、発症機序に基づいた疾患修飾薬 (disease-modifying therapy) となることが期待されている<sup>1)</sup>。γセクレターゼは Aβ 産生経路においてカルボキシ末端側の切断に関与し、Aβ 量および凝集性を決定する。そのため重要な AD 創薬標的分子と考えられ、様々な低分子化合物が γセクレターゼ阻害剤として開発されてきた。

### AD 治療薬としての γセクレターゼ阻害剤開発

γセクレターゼは、プレセニリン (Presenilin : PS)、ニカストリン (Nicastrin : NCT)、Aph-1、Pen-2 の 4 分子を最低の構成因子とする膜タンパク質複合体がその分子実態である (Fig. 1)<sup>2)</sup>。モデル生物をもちいた解析から、各 γセクレターゼ構成因子の機能欠失は Aβ 産生活性の消失と同時に Notch シグナルの喪失をひきおこすことが示された。Notch は細胞分化や運命決定に重要な役割を果たす受容体であり、γセクレターゼによる切断を受けて生じる細胞質内領域が直接核へ移行し、シグナル伝達をおこなう。すなわち、γセクレターゼの生理的機能としては Notch シグナルの必須因子であることが明らかとなった。そのため、γセクレターゼ活性の単純な阻害は副作用が懸念された。そして γセクレターゼ阻害剤である Semagacestat の第 3 相治験は、実薬投与群において認知機能の低下や皮膚がん発症リスクの亢進などがみとめられたため 2010 年に開発が中止された<sup>3)</sup>。これら副作用の原因となる分子機構は不明であるが、Notch シグナルの抑制はその一因を担っている可能性が考えられる。最近では PS、NCT や Pen-2 の機能欠失型と思われるフレームシフト変異が家族性化膿性汗腺炎 (Acne inversa) という皮膚疾患に連鎖することなどが報告され<sup>4)</sup>、ヒトにおける γセクレターゼ活性の活性低下にともなう関連疾患が理解されつつある。そこで Notch

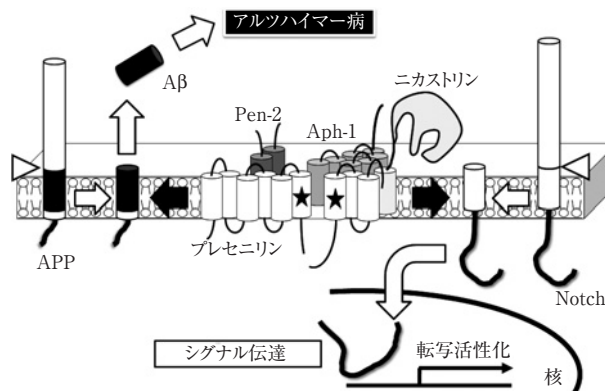


Fig. 1 γセクレターゼの構造と機能。

γセクレターゼは活性中心 (星印) を持つプレセニリン、ニカストリン、Aph-1、Pen-2 からなる膜蛋白複合体である。基質 (APP または Notch) はいずれも内腔側で切断を受けた後 (白矢頭)、γセクレターゼ (黒矢印) により切断を受ける。その結果生じた Aβ は細胞外に分泌され、老人斑として蓄積する。Notch の細胞質内領域は核内に移行し、下流遺伝子の転写を活性化する。

シグナルに対して Aβ 産生を優位に阻害する「Notch-sparing GSI (NS-GSI)」の開発が進められ、Bristol-Myers Squibb 社は NS-GSI の一つである Avagacestat の治験を進めている。

### γセクレターゼモジュレーターの同定と分子機構

一方、γセクレターゼ依存性シグナリングを抑制することなく Aβ 産生を制御できる「γセクレターゼモジュレーター」と呼ばれる低分子化合物が同定され、第 2 世代の γセクレターゼ活性制御による AD 治療薬として期待されている。これはもともと AD 発症リスクを低下させることが疫学的に示されてきた非ステロイド性抗炎症剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) の作用機序解明において、その一部の化合物が Aβ<sub>42</sub> 産生のみを特異的に阻害する一方で、Notch シグナルを遮断しないことが報告された 2000 年の報告に起因する<sup>5)</sup>。これら化合物の特徴は、γセクレターゼに

よる切断部位を変化させることで、凝集性の非常に高いAβ42の産生をおさえると同時にAβ38の産生を亢進する結果、全Aβ産生量には大きな影響を与えないことである。最近では、Aβ42の産生に影響を与えると同時にAβ40産生を抑制しAβ37産生を上昇させる化合物もみいだされている。AD治療薬開発においてγセクレターゼモジュレーターの見出し、「低分子化合物によって凝集性の高いAβ42産生を特異的に制御できる」という新しいパラダイムをγセクレターゼ研究にもたらした。しかしこれら化合物の分子標的や作動メカニズムについては未だほとんど不明である。われわれはγセクレターゼモジュレーターのうち、Merck社により開発され高活性を保持する化合物GSM-1をケミカルプローブとして応用し、その標的分子の同定を試みた<sup>6)</sup>。その結果、GSM-1が活性中心サブユニットであるPSの第1膜貫通領域に特異的に結合することを明らかにした。またSubstituted cysteine accessibility method (SCAM)と呼ばれる生化学的構造解析により、第1膜貫通領域がγセクレターゼの活性中心構造を形成していること<sup>7)</sup>、またGSM-1の結合がPSの構造変化を惹起することでAβ42産生活性を制御しているメカニズムを示した。すなわち、PSの第1膜貫通領域はγセクレターゼモジュレーター開発において重要な標的ドメインであることが明らかとなった。

### γセクレターゼ活性を変化させるリスク因子

近年、ヒトゲノム全体を網羅的にしらべて関連遺伝子を探るゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) の手法が確立された。そして晩期発症型AD患者の大規模GWASから、ApoEに加えて複数の遺伝子上に存在する一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism ; SNP) がAD発症リスクに寄与することが明らかとなった<sup>8)</sup>。今後、個々人の遺伝素因を考慮したオーダーメイド治療・予防を実現していくためには、各リスク遺伝子型がADのどの病態プロセスに影響を与え、その分子病態の集積がどの程度疾患の発症や進展に関与するかを明らかにする必要がある。しかし現在までにこれらAD発症リスク因子の機能解析については未だ報告がほとんど無い。そこでわれわれはAD発症リスク因子の一つCALM (PICALM) に注目し解析をおこなった結果、γセクレターゼの細胞内局在に影響し、とくにAβ42産生を変化させていることをみいだした。これはCALMのリスクSNPが脳内Aβ量に影響を与えることでアルツハイマー病発症機序に関与すること、すなわち、そのようなSNPを持つリスク群においては早期に抗Aβ療法を開始することで発症を予防できる可能性を示している。今後各因子の病的分子機能を明らかにすることで、それぞれのリスク要因に基づいた治療・予防法の開発につながることを期待される。

### おわりに

抗Aβ療法の度重なる治験の失敗は、脳内Aβ量の低下がAD治療につながるのか、大きな疑問を投げかけるものであった。しかしごく最近、AD発症や認知機能低下のリスクを低下させるAPP遺伝子変異としてAβ産生を40%程度低下させるA673T変異が同定され<sup>9)</sup>、Aβ産生の低下がAD発症を抑制するというコンセプトが遺伝学的にはほぼ証明された。すなわち、セクレターゼ活性制御による脳内Aβ量の制御は根本治療薬、そして予防薬としてのポテンシャルをやはり大いに秘めているといつてよいだろう。今後はどのようなタイミングで介入するか、ということが大きなポイントとなりつつある。AD病態および薬効評価のサロゲートバイオマーカーの探索もふくめて、今後の基礎・臨床研究の展開に大いに期待したい。

※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) Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science translational medicine* 2011;3:77sr1.
- 2) De Strooper B, Iwatsubo T, Wolfe MS. Presenilins and γ-secretase: structure, function, and role in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2:a006304.
- 3) Extnance A. Alzheimer's failure raises questions about disease-modifying strategies. *Nature reviews. Drug discovery* 2010;9:749-751.
- 4) Wang B, Yang W, Wen W, et al. γ-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010;330:1065.
- 5) Weggen S, Eriksen JL, Das P, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Aβ42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212-216.
- 6) Ohki Y, Higo T, Uemura K, et al. Phenylpiperidine-type γ-secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *The EMBO journal* 2011;30:4815-4824.
- 7) Takagi S, Tominaga A, Sato C, et al. Participation of transmembrane domain 1 of presenilin 1 in the catalytic pore structure of the γ-secretase. *The Journal of neuroscience* 2010;30:15943-15950.
- 8) Guerreiro RJ, Hardy J. Alzheimer's disease genetics: lessons to improve disease modelling. *Biochemical Society transactions* 2011;39:910-916.
- 9) Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012 in press.

**Abstract****Development of Alzheimer's disease treatment based on the molecular mechanism of  $\gamma$ -secretase activity**

Taisuke Tomita, M.D.

Department of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Science, the University of Tokyo

Genetic and biological studies provide strong evidence that the deposition of amyloid- $\beta$  peptide ( $A\beta$ ) contributes to the etiology of Alzheimer's disease (AD). Thus, drugs that regulate the brain  $A\beta$  levels could provide effective disease-modifying therapy for AD.  $A\beta$  is generated from amyloid- $\beta$  precursor protein (APP) by  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretases. Several  $\gamma$ -secretase inhibitors have been developed as AD therapeutics. However, simple inhibition of  $\gamma$ -secretase would have adverse consequences, as  $\gamma$ -secretase is involved in several signaling pathways including Notch signaling. In 2010, the development of semagacestat, a  $\gamma$ -secretase inhibitor, was halted. Preliminary results from Phase III studies showed that semagacestat failed to slow disease progression, and it was associated with worsening of clinical measures of cognition and the ability to perform activities of daily living. Furthermore, semagacestat treatment was associated with an increased risk of skin cancer. Thus, alternative compounds that indirectly modulate  $\gamma$ -secretase activity without affecting Notch are attracting attention. However, molecular mechanism of these compounds still remains unclear. To develop therapeutics with superior specificity and high potency for AD, we have been analyzing the mode of actions of known compounds, structure-and-function relationship of the  $\gamma$ -secretase complex and possible rational design of  $\gamma$ -secretase inhibitors and modulators using chemical biology.

(Clin Neurol 2012;52:1165-1167)

**Key words:** amyloid, alzheimer, secretase, risk factor

---