



有機合成の手法を駆使して アルツハイマー病やHIVの 治療薬開発を目指す

認知症の半数以上を占めるといわれるアルツハイマー病。

超高齢社会を迎えている日本にとって大きな問題だが、今野博行さんはその治療薬の開発に挑んでいる。

まだ成否は不明だが、動物実験を準備する段階まで研究が進んできている。

アルツハイマー病になっているかどうか、血液で診断する試薬の開発や、HIV治療薬の開発にもトライしている。

早ければ数年後には試薬が実用化される可能性もある。開発に成功すれば、人類にとってはまさに朗報となるだろう。

山形大学

大学院理工学研究科バイオ化学工学専攻
准教授

今野博行

[このん・ひろゆき] 1970年、宮城県出身。東北大学農学部農芸化学科卒。東北大学大学院薬学研究科製薬化学専攻博士課程修了。薬学博士。ペンシルバニア大学博士研究員、徳島大学助手、京都大学助手、京都府立医科大学助教を経て、2009年度から現職。「実験をしているときが一番楽しい。手を動かしていないと気持ちが悪い。週日、実験をしなかったときは土日に料理をして手を動かす」という。

「第32回松籟科学技術振興財団研究助成 受賞」

タンパク質の動きを阻害する

—アルツハイマー病の治療薬の研究をされているとお聞きしました。他人事ではないのでぜひ詳しくお話しください。

タンパク質の動きを阻害する薬剤の研究をしています。海洋生物や植物などに含まれる天然物やペプチドライブラリーなどから活性成分を取り出して化学合成し、どれだけ効くか調べています。

—タンパク質がかかわる病気ということですか？

実は世の中の病気はほとんどタンパク質がかかわっているんです。突き詰めていくと必ずといっていいほ

どタンパク質に行き当たります。だからタンパク質の動きを止めるのが一番有効なのです。薬剤もほとんどがそのようにつくられています。

アルツハイマー病の場合、原因がだんだん分かってきています。脳の神経細胞の膜の表面には、アミロイド前駆体タンパク質というタンパク質が突き刺さるような形で存在しています。この膜タンパク質は通常、神経の成長と修復に重要な役割を果たしているのですが、そこから生成するアミロイドβが高度に凝集する

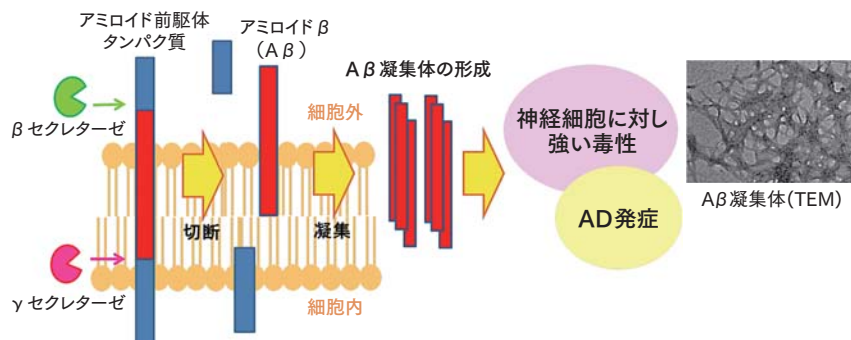
と神経細胞を破壊し脳の機能低下を招くと考えられています。これがアルツハイマー病の基本的なメカニズムです。

よってアミロイドβが頭の中に蓄積しないようにすれば、アルツハイマー病になるのを防げると考えられるのです。

—蓄積しないようにする方法があるのですか？

クルクミンはご存知ですか？ ウコンの主成分で、カレーを黄色くし

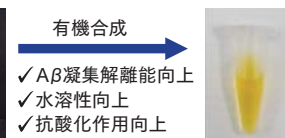
アミロイド仮説に基づいたアルツハイマー病発症メカニズム



N-クルクミン



天然クルクミン



水溶性クルクミン

有機合成

✓凝集結合性

有機合成

✓Aβ凝集解離能向上
✓水溶性向上
✓抗酸化作用向上

ているのはクルクミンが入っているからです。このクルクミンを投与するとアミロイドβが凝集しなくなるという研究が2004年に発表されています。クルクミンに強力なアミロイドβ凝集阻害作用があるということです。

ただし、試験管内の実験では毒性が解消されるのですが、臨床研究では有意差が出ていません。人にも動物にも効果があると信じられているだけです。クルクミンは健康食品や飲料などに配合されていますが、なぜクルクミンが効くのかという疑問に正確に答えた報告はほとんどありません。

その理由のひとつが、難水溶性にあります。クルクミンは水にまったくといっていいほど溶けないので、解析が非常に困難なのです。そこで私たちは化学合成の手法を駆使して、クルクミンの分子構造をほとんど変化させずに水に溶け、アミロイドβ凝集阻害活性を持つ誘導体の創成に成功しました。これは6月に開かれたケミカルバイオロジー学会で発表したばかりの新しい研究成果です。

現実味が高い試薬の開発

——アルツハイマー病の治療薬がいよいよできるのですか？

そう簡単ではありません。次は動物実験を考えていて、あるベンチャー企業との協力体制もすでにできていますが、正直言うとやってみないと分からないところもあります。

ただひとつ、面白い結果が出ています。これとよく似た化合物で、毒性が出るものに特異的に結合して蛍光を発するものを見つけたのです。この化合物を使った反応を利用すれば、たとえば血液を1、2滴採取して認知症かどうか判断できる試薬として使えるかもしれません。治療薬

よりはこちらの方が早いかもかもしれません。

——研究が順調に進むと仮定したら、試薬はいつ頃できるのでしょうか。

ウーン……。今のところはとてもいいデータばかり出ています。学生に実験の指示をすると、だいたいうまくいきます。あくまでも、今のところは、ですよ。これからきっと何か大きな問題が出てくるでしょう。

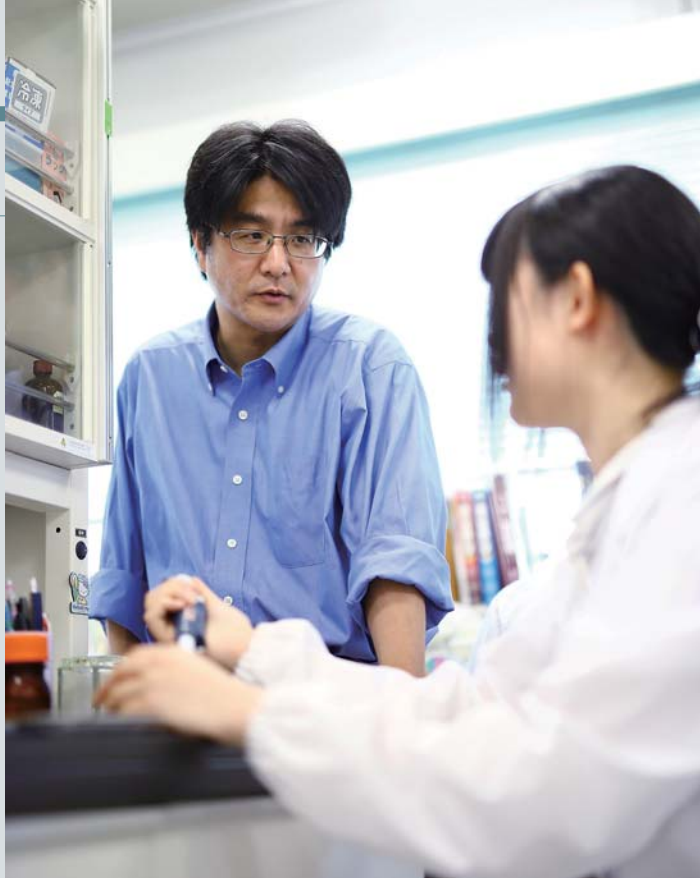
当たり前のことですが、血液の中にはいろいろなタンパク質が入っています。その数はざっと数千種類ともいわれています。その中でアミロイドβだけに反応するものを見つけないといけないわけですが、血中タンパク質をすべてチェックするのは難しい。どこまでチェックするかという問題になると思いますが、まだまだ時間はかかりそうです。

——どれくらいですか？

根気強くやってみようと思います。もちろん数年たって結局ダメだったという結果になることも十分ありえます。試薬は人間の体の中に入れるものではありませんから、臨床研究は必要ありませんし、治療薬に比べればハードルはそれほど高くありません。数年後に試薬が市場に出ている可能性があるかもしれません。それを目指すのが現実的ですし、僕も期待しています。

なぜ歳をとると発症しやすくなるのか？

——若年性アルツハイマーもありますが、



なぜ歳をとるとアルツハイマー病になるのでしょうか？

脳の神経細胞には、βセクレターゼ、γセクレターゼ、αセクレターゼという酵素が存在しています。正常な状態のときはαとγが一緒に動いていて、アミロイドβを生成しないので毒性も出ません。ただしこれの働きはよく分かっていません。

しかし歳をとってくるとαセクレターゼの力が落ちてきて、βセクレターゼとγセクレターゼがアミロイド前駆体タンパク質を切断してしまうのです。その力関係のせめぎ合いがどうやら40歳代くらいから逆転するようです。

アミロイドβは20年くらいかけて蓄積しますから、60歳代になるとアルツハイマー病を発症しやすくなるのでしょうか。僕は今、蓄積が始まった頃かもしれません（苦笑）。

——HIV（ヒト免疫不全ウイルス＝エイズ）の治療薬も研究されているそうですね。これもタンパク質と関係があるのですか？

あります。HIVはウイルスが原因の病気ですが、細胞の膜表面にあるCD4とCCR5という2つのタンパク

質を使ってウイルスが免疫細胞の中に入り込むのです。したがってこれらのタンパク質を阻害すれば、ウイルスが細胞に入れなくなります。

ただ、実際に効く薬はほとんど見つかっていません。それにはいくつかの理由がありますが、ひとつは、細胞表面に出ているタンパク質を評価するのが難しいからです。だからまず評価の方法を考える必要があります。もちろん薬剤の研究もしています。

突然結果が出てくる面白さ

——評価の方法の見通しはいかがですか？

これもなかなか難しいですね。以前、ある大手医薬品メーカーが開発した薬剤があります。エイズの治療薬になると期待されていたのですが、臨床研究の最後の段階で毒性が出たために発売されませんでした。

ただ、エイズウイルスに効果があることは確かなので、この薬剤に蛍光物質をつけて評価する方法を検討しているところです。

——そもそもなぜこういう研究をされるようになったのですか？

数学が好きだったので理系に進学しました。数学科にいきたいと思っていたくらいなのですが、一方で数学という学問には壁も感じていました。数学向きの人と化学向きの人では素養が違うと思います。

——数学は理詰めで化学は発想が大事という感じですか？

化学にも理詰めのところがありますが、もうちょっと緩い感じがします。ある程度努力をしていると、何かよく分からないところから突然結果が出てくるとか、そういうことがあります。

大学の講義で、「自分たちが創造した化合物が市場に出回るとかプラントで大量につくられるということの感動はすごい。まさに無から有を生み出すのが合成化学だ」と熱く語る先生がいて、それを聞いて自分も有機合成に進もうと思ったんです。だから大学ではずっと有機合成化学を専攻していました。

留学がきっかけで進路が変わる

——それがなぜ薬学系に？

ペンシルバニア大学に1年半、留学したことがあります。有機合成化学で有名な先生がいたので、そこで勉強したかったのです。

ところが僕より1週間先に留学していた日本の学生がそのテーマをすでに選んでいて、僕が行ったときは別の先生について実験をすることになってしまいました。英語がよく分からなかったので、適当に「イエス」と言ったらそういうことになってしまったんです（笑）。

それがこういう分野だったわけで、最初は嫌で嫌で仕方ありませんで

した。でも今は面白くてしょうがない。あのとき先にテーマを選んだ人に感謝したいくらいです（笑）。もちろんその根底には、アルツハイマー病やHIVを何とか治したいという気持ちがあります。でも今も実際にやっていることの7割は有機合成ですよ。

——山形大学のいいところは？

講座制の仕組みをとっていないところですね。医学部以外は基本的に全員、個人プレイです。個々で研究するのがルール。教授も若い助教もみんな独立して研究をしています。何を研究するかも含めて自由です。その代わり全部自分の責任ですから大変ですが、自由にできるのはやはりいいですね。

——こういう分野の研究者に必要な資質は何でしょう？

やはり忍耐力ではないでしょうか。研究室に新しい学生が入ってきたら、実験のときの集中力や姿勢で伸びるかどうかがすぐ分かります。他の学生とは全然違う学生がときどきいますが、そういう子は伸びますね。

