

# アミリンとアルツハイマー病

山口東京理科大学共通教育センター

木村 良一

## 1. はじめに

糖尿病患者はアルツハイマー病 (AD) に罹患する確率が高く、AD は第三の糖尿病であると言われる。しかしながら、その二大疾患の間にどのような関連があるかは明らかではない。筆者はカナダ・アルバータ大学医学部神経科のジャック・ジャマンダス先生と共同研究を行い、アミリンという物質と AD との関係を詳細に調べた。アミリンは、インスリンなどよりも早く、糖尿病患者の膵臓から最初に特異的に見出された、内因性ペプチドホルモンである。我々は、アミリンが AD の原因とされるアミロイド $\beta$ と同様に、脳内アミリン受容体を介してマウスの認知機能を妨げることを発見した<sup>1)</sup>。本稿では、この国際共同研究について、詳しくご紹介したい。

## 2. 2つのアミロイドーシス

ある種のタンパク質の立体構造が変わり、“線維”状になって細胞外に蓄積し、細胞破壊を引き起こすことをアミロイドーシスと呼ぶ。アミリンは糖尿病における膵臓での内分泌アミロイドーシスの原因物質である。片や、アミロイド $\beta$ は AD における脳アミロイドーシスを引き起こし、AD 発症の原因と考えられている (アミロイド仮説)。膵臓と脳、違う臓器であるのに、同じようにアミロイド沈着が起こり、細胞死を引き起こす。この2つの共通するタンパク質変性が、糖尿病と AD を結びつける鍵ではないかというアイデアの下、研究が行われた。

## 3. アミリン受容体

アミリン受容体は、G タンパク質共役型受容体のカル

シトニン受容体 CTR (Calcitonin Receptor) の1つであり、受容体モジュレーターである RAMP 1, 2, 3 (Receptor activating modifying protein 1, 2, 3) のいずれかとヘテロ二量体複合体を形成する。それぞれ 1 型アミリン受容体 AMY 1, 2 型アミリン受容体 AMY 2, 3 型アミリン受容体 AMY 3 と命名されており (図 1)、脳では AMY 3 が広く発現している。しかしながら、脳内にはカルトシトニンは発現せず、血液脳関門も超えることができない。よって、AMY 3 の主たるリガンドは何であるのかは謎であった。

ナノモラーレベルの少量のアミリンとアミロイド $\beta$ であっても、それぞれの存在下で長期増加を誘起すると、有意に低下する。しかし、アミリン受容体阻害剤である AC253 を事前に投与すると、その抑制を回避することができた (図 2)。つまりこの結果は、アミリンとアミロイド $\beta$ の両方が、脳内アミリン受容体のリガンドの候補であることを示唆する。また、我々とは別のグループから、ヒトの AD 患者でも AD モデルマウスでも、アミリンとアミロイド $\beta$ が脳内の同じところに局在するという報告があり、我々の結果を後押ししている<sup>2)</sup>。

## 4. 本研究のこれから

AD におけるアミリン受容体の重要性を確かめるため、受容体の数を半減した遺伝子改変マウス (CTR-HET-loxp mice) を用いて実験を行っている。また、そのマウスと、AD モデルマウスであるアミロイド $\beta$ 過剰発現マウスとを交配することにより、AD にどのように影響するかも詳細に調べている。

一方で、本国際研究は、人類の AD 克服に向けた創薬

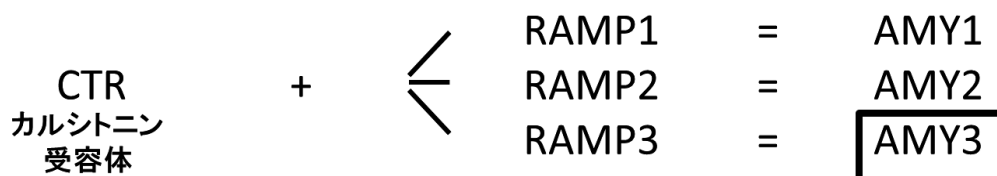


図1 アミリン受容体の構造

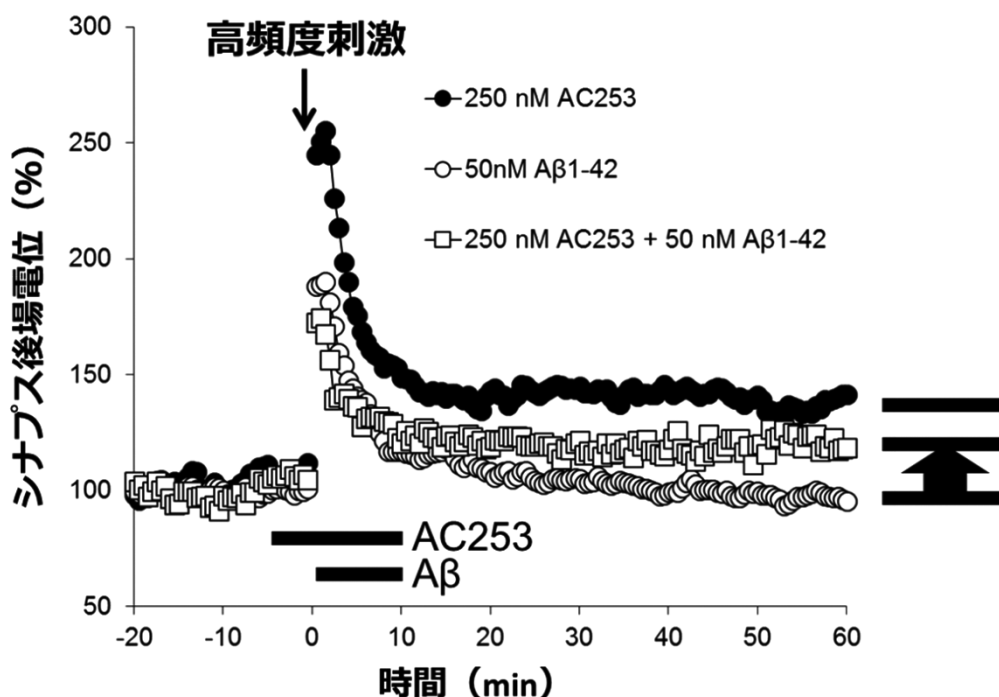


図2 アミロイドβによる長期増強低下がアミリン受容体阻害剤で回復

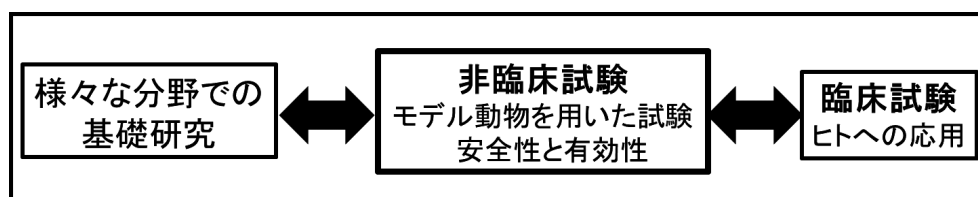


図3 非臨床試験

も目指している。前述したアミリン受容体の阻害剤 AC253は、アミリンやアミロイドβと同じく、アミノ酸がペプチド結合で鎖状につながったペプチドである。ペプチドは薬としては大きすぎ、経口投与などで体内に導入しても、脳内まで作用しない。ゆえに、より低分子で扱いやすい化合物を、薬として開発することが必要である。最新の高分子科学（タンパク質工学）を取り入れた新しい手法により、精力的に研究を行っている<sup>3)</sup>。

## 5. 非臨床試験の重要性

新薬の有効性・安全性を評価する場合、疾患モデル動物を用いて前臨床試験を行い、その後ヒトを対象とする臨床試験へと移行する。しかしながら現在では、遺伝学や行動実験の発展、さまざまな計測技術の開発により、前臨床試験の結果の詳細な解析そのものが、対象とする病気の本質を見抜く重要な手段となってきた。前臨床試験

は、もはや臨床試験のためのただの前座ではなく、創薬の中心として位置づけられ、非臨床試験と呼ばれる(図3)

AD研究は多くの臨床試験の失敗を繰り返している。トライアンドエラーを恐れる必要はないが、質の高い非臨床試験が求められている。

## 6. おわりに

本国際共同研究は、筆者がカナダで招待教員として赴任してスタートし、帰国後も継続して10年以上経つ。近年、ようやく多くの学会講演や論文発表などの成果から、アミリンとADの関係が注目され始めてきた。

我々の知見は、現在の飽食に起因する生活習慣病の1つである糖尿病が、認知機能にも悪影響を与える明らかな証拠となり、社会的意義は大きい。この独創的な研究より、AD克服に向けた病因の解明とその創薬に繋げたい。

## 引用文献

1. Kimura R, MacTavish D, Yang J Westaway, D, Jhamandas J. H (2012) Beta amyloid ( $A\beta$ ) -induced depression of hippocampal long-term potentiation is mediated through the amylin receptor. *J Neurosci.* 32 : 17401-17406.
2. Cacciaguerra L, Meani A, Mesaros S, Radaelli M, Palace

- J, Dujmovic-Basuroski I, Pagani E, Martinelli V, Matthews L, Drulovic J, Leite MI, Comi G, Filippi M, Rocca MA (2019) Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Neurol.* Mar : 85 : 371-384.
3. Fu, W, Patel, A, Kimura, R, Soudy R, Jhamandas J. H (2017) Amylin Receptor : A Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Trends Mol Med.* 23 : 709-720.