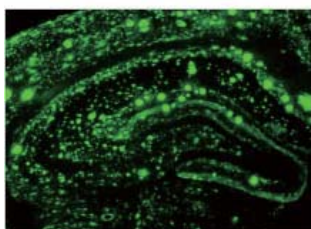


事例 29 アルツハイマー病の謎に迫る

『アルツハイマー病の原因物質の分子メカニズム解明』 理化学研究所

遺伝子治療前



遺伝子治療後



アルツハイマー病モデルマウスの海馬に沈着したアミロイド斑（緑色の蛍光色：左図）が、ネプリライシンの遺伝子導入によって、顕著に減少している（右図）

アルツハイマー病の原因物質を分解する酵素を発見

高齢化社会を迎え、認知症への対策は社会的に緊急な課題となっている。現在、国内の認知症老人数は100万人以上と見積もられ、その半数以上がアルツハイマー病患者である。今後、その数はさらに増加すると予測され、早期の治療薬の開発が急務となっている。

アルツハイマー病の原因は、脳内の β -アミロイドと呼ばれるタンパク質の異常蓄積によるといわれている。したがって、 β -アミロイドの分解能力を増強し、蓄積を抑制できれば、アルツハイマー病を予防・治療することができるが、これまで β -アミロイドの分解メカニズムは明らかでなかった。そこで、 β -アミロイドの分解酵素を同定する実験を行い、その分解酵素がネプリライシンであり、このネプリライシンの酵素活性を上昇させることで、 β -アミロイドの蓄積を抑制できることを明らかにした。さらに、ネプリライシンの活性を上昇させるためには、神経ペプチドの一種であるソマトスタチンが有力な物質で

あることも明らかにした。ソマトスタチンは、加齢とともに減少し、アルツハイマー患者の脳内では顕著に低下していることがわかっている。つまり、加齢によるソマトスタチンの減少がネプリライシンの活性を低下させ、 β -アミロイドを蓄積させるのである。ソマトスタチンは、副作用なく β -アミロイドの蓄積を低下させ、記憶力や記憶力（経験内容を覚え、定着させる能力）の改善に役立つため、治療薬として極めて有望である。

また、MRIおよび特異的トレーサーを用いてアミロイド斑を画像化することにも成功し、アルツハイマー病の早期発見と薬物療法により発症予防法確立のための展望を開いた。

アルツハイマー病の根本治療に大きく貢献

脳内のネプリライシンの発現低下が、 β -アミロイドを蓄積させ、アルツハイマー病を引き起こす原因の一つになることが明らかとなった。これを踏まえ、今後はアルツハイマー病の予防・根本治療を目的として創薬研究を進める。具体的には、ネプリライシンの発現や活性を低下させる危険因子を探索すると共に、ネプリライシンの発現抑制に関わる危険遺伝子を同定し、アルツハイマー病の発症リスクを予測する。さらに、遺伝子治療あるいは遺伝子転写制御によって、ネプリライシンの発現を選択的に上昇させ、弧発性アルツハイマー病だけでなく、家族性アルツハイマー病の治療も行っていく。

【問い合わせ先】

独立行政法人理化学研究所 広報室

事例 30 肝不全の完治に向けて

『肝臓再生医療』 山口大学



自己骨髄細胞投与療法

肝臓の再生医療の登場

近年、C型肝炎の蔓延と共に肝不全（肝硬変、肝癌、劇症肝炎）の患者が増加している。現在肝不全の患者に対して、日本においては生体肝移植が行われているが、手術侵襲の問題（ドナー自体への生体的負担）や提供された臓器に対する拒絶反応の問題など、まだまだ障害が多い。

特に、今後高齢者を対象とした医療を行うには、移植に代わる、より患者への侵襲の少ない次世代の再生医療技術の開発が急務とされている。

山口大学大学院医学系研究科・消化器病態内科学および再生・細胞療法センターでは、骨髄細胞を用いて肝硬変の原因である肝線維を溶解させ、肝再生を起こす新たな再生医療を開発した。

同手法の長所は以下のような点にある。

- ・患者本人に由来する幹細胞を用いる技術であり、拒絶反応の問題をクリアしている。
- ・投与した幹細胞は肝臓内の障害部位に特異的に定着するため、ターゲット部位を特定する必要がない。
- ・肝機能の向上と線維化に著しい改善効果が見られる。

臨床レベルでの有効性の確認

山口大学では、肝硬変症の患者を対象に、全身麻酔下で400mlの自己骨髄液を回収し、末梢血管よりその骨髄細胞を投与する方法〔自己骨髄細胞投与療法（AMBI療法）〕を2003年10月から開始した臨床研究の中で開発し、有効性を明らかにしてきた。

過去に施行した症例においては、肝機能の改善が得られ、合併症および重篤な副作用は認められなかった。さらに、多施設で研究を開始し、症例数の蓄積を図ってきた。2007年度までに、山口大学で実施した臨床研究症例数は19例であり、安全に治療が行われている。また、開発された肝臓再生療法の臨床研究は、2007年度までに山形大学で3例、韓国のYonsei大学で9例、インドの日印再生医療センター関連施設で30例、ブラジルで10例が行われている。このように、同臨床研究は、国内のみならず世界的な研究となり、日本が世界へ発信できる治療法としても徐々に認識されつつある。

今後期待される研究成果

現在のAMBI療法では、全身麻酔下で400mlの自己骨髄液を回収しているが、より患者の負担の少ない局所麻酔下で少量の骨髄液を回収する方法も研究されており、開発に成功すれば同治療法の普及を加速させるものと考えられる。

また、骨髄幹細胞を分離・培養する技術及び安全性評価技術が確立されれば、AMBI療法が「生体肝移植」に代わる世界初の肝硬変治療法となると考えられる。

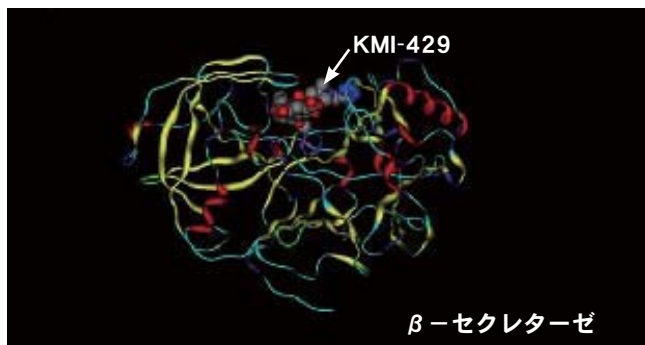
【問い合わせ先】

山口大学大学院 医学系研究科 消化器病態内科学（第一内科）医局

事例 31

コンピュータで薬をデザイン

『アルツハイマー病治療薬としてのβ-セクレターゼ阻害剤の創製』
京都薬科大学



阻害剤 KMI-429 と β-セクレターゼとの結合様式
(コンピュータによる模式図)

アルツハイマー病の治療薬を開発

アルツハイマー病は、脳にβ-アミロイドが蓄積することが原因とされている。β-アミロイドは酵素「β-セクレターゼ」などによって産生され、凝集することにより脳にアルツハイマー病の特徴である老人斑を形成する。よってβ-セクレターゼの阻害剤がアルツハイマー病の治療薬として有望であると考えられている。研究グループは生体分子を標的とした分子認識を基盤とした設計手法によりβ-セクレターゼを阻害するペプチド型化合物「KMI-429」を設計した。KMI-429は強力な阻害活性を有し、培養細胞に対してβ-セクレターゼを阻害した。さらにマウスの脳内の海馬という部位に直接KMI-429を投与することによりβ-アミロイドの産生を抑制することを確認した。これは低分子化合物として世界で初めて生体内で効果が確認できたβ-セクレターゼ阻害剤であり、世界に先駆けてアルツハイマー病治療薬としてのβ-セクレターゼ阻害剤の可能性を示したものである。しかし、KMI-429はペプチド型化合物であり、かつ分子量が大きいため、医薬品として実用的ではないと考えられた。そこでKMI-429の分子構造を参考に、コンピュータ上でβ-セクレターゼに結合

したKMI-429の立体構造を予想した。次にその立体構造を固定する分子設計手法により、低分子でかつ高阻害活性を有するKMI-1027などのβ-セクレターゼ阻害剤の開発に成功した。これらの低分子型阻害剤の生体内での評価はまだ行なっていないが、適度な分子サイズ、疎水性親水性バランスを有しており、これらの化合物からアルツハイマー病治療薬が開発されることを期待したい。

β-セクレターゼ阻害剤の可能性

我が国は急速な高齢化社会を迎え、アルツハイマー病患者の増加は社会問題になっている。その治療薬としてはアリセプトなど対症療法的な薬剤しか存在しないが、研究グループが見出したβ-セクレターゼ阻害剤の中から、アルツハイマー病の根本的治療薬が開発されることが期待できる。またアルツハイマー病の発症機構には不明点が多いが、β-セクレターゼ阻害剤を用いて発症メカニズム解明の研究や診断法の開発も期待できる。

阻害剤の研究技術はあらゆる病気に応用可能

酵素など生体分子を標的とした研究グループの阻害剤開発研究から得られた知見・技術には普遍性があり、癌、AIDS、マラリア、成人T細胞白血病、SARSなどの難病の治療薬開発に応用可能である。実際、研究グループではこれらの疾病に対する治療薬の候補化合物もしくは有望な化合物を創製しており、多くの病気の治療のために有効な手法であると期待されている。

【問い合わせ先】

京都薬科大学 薬学部 創薬科学系 薬品科学分野

事例 32 災害の映像をリアルタイムに

『災害時に役立つヘリコプター衛星通信システム』 情報通信研究機構



衛星通信システム装備のヘリコプター

災害の映像をどこでもリアルタイムに

災害発生時に広範な被害状況を迅速に把握するためには、ヘリコプターによる上空からの映像を活用した情報収集が有効である。現在、実用化されているシステムは、上空から撮影した映像を地上の無線局で中継し、映像を伝送する仕組みである。このため、リアルタイムで映像を見るには、ヘリコプターからの無線を受信可能な場所に絶えず無線局が設置されていなければならない。現在、無線局は全国を網羅する形に設置できていないため、無線局が設置されていない地域においては、中継車や可搬型無線局を配備し対応している。しかし大規模災害などで陸路が寸断された場合、中継車や可搬型無線局が適地に配備できず、リアルタイムで映像を見ることができない可能性がある。

ヘリコプター衛星通信システムの開発

2004年、従来の中継システムの問題点を解決するため、ヘリコプターから直接衛星に向けて送信し、これを地上で受信するヘリコプター衛星通信システムを

開発した。衛星との送受信アンテナは、ヘリコプターのブレード（羽）の下に位置するため、電波がブレードに阻まれ、うまく通信できなかった。この点を克服するために、ブレードの隙間を狙って送信できるようにしたことや、受信時に衛星から4回同じ情報を送り何個かがアンテナに到達できるようにした。

このヘリコプター衛星通信システムの開発により、災害時に無線局が配備できない場所であっても、上空からリアルタイムで被災地情報を収集できる。

実証実験を行い、以下の4点の機能を確認した。

- ・ヘリコプターと本部との間のデータ通信機能。
- ・ヘリコプターの姿勢に動揺があっても、人工衛星方向を高精度で捕捉指向する機能。
- ・MPEG4規格での384kbps準動画および1.5Mbps動画転送機能。
- ・被撮影地（被災地）位置を、3次元地図を用いて高精度に特定する機能。

ヘリコプター衛星通信システムの応用

夜間など視界が悪い状況においても、ヘリコプターを活用した被災地情報収集活動が展開できるように、ヘリコプターの夜間飛行やヘリコプターからの夜間撮影の実施に向けて取り組んでいる。また高画質の伝送が技術的に可能であるため、災害時通信以外の利用、例えば、環境モニタリングやメディア伝送にも活用が期待されている。

【問い合わせ先】

独立行政法人情報通信研究機構 総合企画部 広報室