

○小倉 博雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>エーザイ

認知症の主な原因疾患であるアルツハイマー病（AD）の治療薬の創薬研究は、その病態の基礎研究の進展とともに発展してきた。1970年から80年代にかけて古典的な神経伝達物質に関する生化学的技術が確立し、AD患者脳においても研究が進められ、脳内コリン作動性神経の異常が見出された。この脳内コリン作動性神経の障害に注目して、アセチルコリンを分解する酵素を阻害することでアセチルコリンを上昇せしめ、コリン作動性神経を賦活する、塩酸ドネペジルをはじめとするコリンエステラーゼ阻害薬がアルツハイマー型認知症治療薬として創製された。

一方、AD患者脳で蓄積される老人斑や神経原線維変化の研究が進められ、その構成成分が解明されてきた。また、家族性ADの遺伝学的な研究から、老人斑の主要タンパクであるアミロイド・ $\beta$ タンパク（ $A\beta$ ）の前駆体タンパクAPPに特定の突然変異がある場合にADに罹患することが明らかになった。その他の証拠とともに $A\beta$ が病因であるとする「アミロイド仮説」が提唱された。この仮説をもとに、脳における $A\beta$ レベルを低下させる薬剤、あるいは免疫療法が創製され、ADの進行を止める、あるいは遅延させることを狙いとする疾患修飾薬の臨床研究が現在進められている。

本講演では、これらのAD治療薬の創薬研究の流れに沿って、AD創薬研究の全体について概観するとともに、塩酸ドネペジルの創製経験を通じ、創薬研究の意義についても考えてみたい。