

東田 千尋 (Chihiro TOHDA)

富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学分野 (Division of Neuromedical Science, Institute of Natural Medicine, University of Toyama)

現在、アルツハイマー病 (AD) 治療薬として承認されている薬剤はそのメカニズムからいって対症療法薬であり、進行性に神経回路網が破綻していくADに対しての根本治療薬とは言い難い。近年は、病因物質であるamyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) に対してその生成抑制や分解を狙った新しいAD治療薬の創薬が盛んであるが、 $A\beta$ を減少させているにもかかわらず認知機能の改善には至らず、病因を抑えるだけではAD治療に十分でないことが示唆されている。

私は、このような抗AD薬創製コンセプトの変遷の中で、17年前から一貫して、神経回路網修復がADの記憶障害改善にとって決定的に重要であると考えており、 $A\beta$ によって誘発される神経回路網破綻に対して、それを修復する活性物質を生薬や漢方方剤から見出してきた。またそれら生薬中から、軸索を再伸展させる様々な成分を同定した。

例えば、山薬 (ヤマノイモ *Dioscorea japonica* または *D. batatas* の根茎) の代表的成分であるステロイドサポゲニンのdiosgeninが、重篤期に入ったアルツハイマー病モデルマウス5XFADへのdiosgenin投与によって、物体認識記憶、空間記憶障害の有意な改善、アミロイドプラークや神経原線維変化の減少、アミロイドプラーク近傍に限局した軸索とシナプス前部位の変性の顕著な改善をもたらすことを見出した。我々は、diosgeninの直接の結合タンパク質をdrug affinity responsive target stability (DARTS)法により検討し、1,25D3-MARRSがdiosgeninの受容体であることを突き止めた。この研究は、AD改善の重要なカギとなる分子シグナリングとしての1,25D3-MARRSを起点とするシグナル経路を見出し、光をあてたものである。

脊髄損傷によって軸索が断裂すると、それによる運動機能障害、感覚障害、自律神経障害を回復させることは非常に難しい。新たな神経軸索が正しく形成されること、それをサポートするような神経細胞以外の細胞環境が整うことが、脊髄損傷回復にとって非常に重要な点である。我々は、アーユルヴェーダ医学で用いられる生薬アシュワガンダの研究から見出した新規物質のdenosominが、脊髄損傷改善効果を有することを明らかにした。そのメカニズムとして、denosomin投与によって脊髄損傷部にアストロサイトが増加すること、アストロサイトからvimentinが分泌され、そのvimentinに沿うように軸索が伸展すること、さらに細胞外のvimentinは、神経細胞上に発現しているIGF1受容体に直接結合することで軸索伸展シグナルを動員することを見出した。脊髄損傷時に増加するアストロサイトは、本来、軸索伸展を阻害する分子を分泌し軸索再生の障壁となるいわば“悪玉”であるのに対し、denosominによってこのアストロサイトの役割が“善玉”に転換するという新事実を明らかにした。

得られた成果を、アルツハイマー病や脊髄損傷の新たな治療戦略として結実させるためのトランスレーションを実現するために、知財の管理や臨床研究の実施にも注力している。

我々は、画期的な活性を有する治療薬を伝統薬物の中から見出し、その作用機序を明らかにすることで、病気を治す分子、シグナリングを明らかにするという発想に立ち、常識からは想定されないような薬物の作用点を提示してきた。治療薬候補と新規治療メカニズムをともに見出すことのできる、この一連のアプローチを「伝統薬物-based 創薬」と銘打って、研究成果の患者への還元を目指している。