

アルツハイマー病：アポリポ蛋白 E を標的とした革新的ペプチド療法の確立

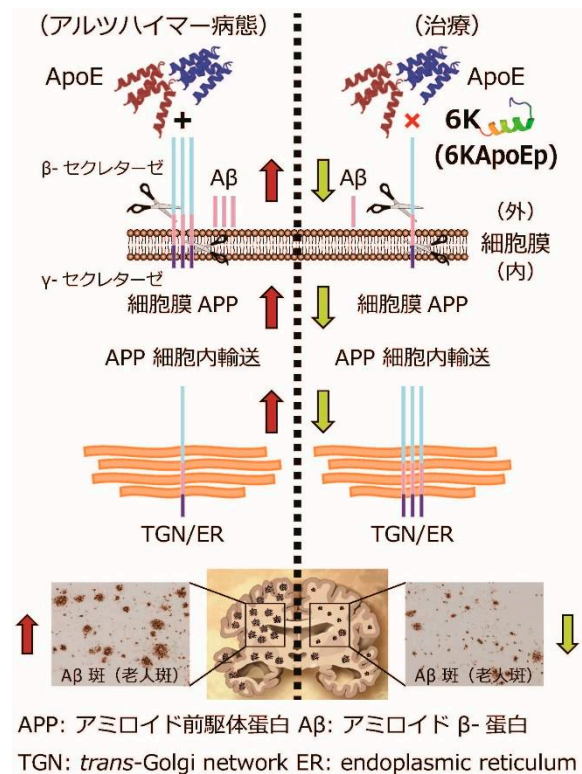
森 隆

埼玉医科大学 研究部

【研究の背景】

アミロイド前駆体蛋白 (amyloid β -protein precursor, APP) を β - γ -セクレターゼが切断して A β が産生される (図左)。この経路が亢進すると、アミロイド β -蛋白 (amyloid β -protein, A β) が増産して病態が悪化する。この A β 産生経路に加えて、脂質・コレステロール調節を担うアポリポ蛋白 E (apolipoprotein E, apoE) が N-端-APP に結合すると、A β が増産する機構が存在する (図左)。我々が報告した新機構では、APP がゴルジ体から細胞膜に輸送・蓄積し、A β が増産され病態が悪化する。さらに、この新機構を阻害するペプチドも見出しており、A β の輸送・蓄積機構を標的とした新規治療法が期待される (図右)¹⁾。

アルツハイマー病の治療標的として apoE-N 端-APP 結合を研究し、apoE 側の結合部位を低密度リポ蛋白受容体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 結合領域 (133-152 アミノ酸配列) と特定した。加えて、apoE-ペプチド (ApoEp) である 133-152 アミノ酸配列の N 末端に、6 個の lysine (K) 残基を付加した結合阻害ペプチド (6KApoEp と以下記載) を合成した。ApoE と競合してアミロイド前駆体蛋白に結合し、A β の産生経路を阻害する¹⁾。



【目 的】

脂質・コレステロール調節を担う apoE が N-端-APP に結合すると、原因蛋白の A β が増産する機構を発見し、結合ドメインを apoE の LDLR 結合領域と特定した。さらに、特定した領域の配列を構造修復し、ペプチド阻害剤 (6KApoEp) を設計し、A β 増産を抑制することに成功した。本研究では、次の段階に進み、アルツハイマー病の革新的なペプチド治療薬を開発する。

【方 法】

アルツハイマー病態モデルマウス (APP/PS1 マウス) に、ヒト apoE の apoE2, apoE3, apoE4 アイソフォームの何れか 1 つを発現させた病態モデルマウス (APP/PS1/E2 マウス、APP/PS1/E3 マウス、APP/PS1/E4 マウスあるいは APP/PS1/E2/E3/E4 マウスと以下記載) を作製し、12 ヶ月齢時から 3 ヶ月間 6KApoEp (250 μ g/kg) あるいは溶媒を 1 日 1 回腹腔内投与した。15 ヶ月齢時にアルツハイマー病態に対する 6KApoEp の治療効果を調べた。さらに、apoE アイソフォームの中で、apoE2 と比較して apoE3 と apoE4 は、各受容体への結合性が強いとの報告から、6KApoEp 療法の apoE アイソフォーム特異的な有効性にも着目した。具体的には、6KApoEp 療法による行動・認知機能障害の改善効果、脳アミロイド病変の軽減効果を調べた。

さらに、分子機構の解明として、6KApoEp 療法による細胞膜 APP 代謝の抑制効果と、p44/42・p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs) のリン酸化への影響を調べた。

【結 果】

6KApoEp を投与した何れの APP/PS1/E2/E3/E4 マウスにおいても、学習と記憶障害を改善し、脳血管アミロイド病変も軽減させた。興味深いことに、apoE2 あるいは apoE3 アイソフォームを保有する他の 2 種類の APP/PS1/E2 そして APP/PS1/E3 マウスと比較して、脳血管アミロイド病変と脳内 A β に対する 6KApoEp 療法の最も高い軽減(減少)効果が、apoE4 アイソフォームを保有する APP/PS1/E4 マウスで示された。

6KApoEp 療法の分子機構に関して、6KApoEp が apoE-N 端-APP 結合を阻害すると、apoE の受容体への結合で活性化される MAP kinase kinase kinase の dual leucine-zipper kinase (DLK) の蛋白発現と、続く p44/42 MAPK のリン酸化が抑制される。その結果、病態の改善に繋がる apoE を介した A β 産生機構と APP 転写が抑制されることが明らかとなった。

【考 察】

これまでの治療薬の開発は、APP 代謝における切断酵素 (β - γ -セクレターゼ) の阻害剤が先行してきた。脳からの A β の排除を期待した抗体療法の開発も行われてきた。臨床試験において前臨床試験での有効性が再現されず、副作用(脳内微小出血・T 細胞性脳炎)が問題視され、試験の中止が相次いできた。降り注ぐ光として、米国食品医薬品局が、軽度認知障害と軽度認知症ステージのアルツハイマー病患者を対象とする LEQUEMBI™ (lecanemab-irmb: A β の可溶性プロトフィブリルおよび不溶性凝集体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体)を迅速承認した。アルツハイマー病に対する病態の改善薬として承認された新薬であり、本邦においても厚生労働省の専門家部会による審議を経て、厚生労働省により最終承認された。しかし、これで創薬が終了した訳ではない。中等度そして進行したステージの患者を対象とした病態の改善薬が開発されなければならない。本研究のペプチド治療薬は、APP が apoE との結合で細胞膜に輸送・蓄積され、その結果、A β が増産される機構を標的としている。従来の切断酵素を標的あるいは A β の排除を目的(抗体療法)とした薬剤開発とは異なる。A β そのものではなく、A β の生産源となる細胞膜の APP を減らすことに注目した点も創造的で、次世代の治療薬の開発が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

6KApoEp 療法は、新たな治療アプローチである apoE の N-端-APP 結合によって増加する A β の産生機構、A β の細胞内輸送機構を標的としており、これまでの治療薬とは作用機序が異なる。このため、革新的な治療薬になる可能性がある。病態が最も悪化する apoE4 アイソフォーム保有のアルツハイマー病患者への臨床応用が期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Sawmiller, D., Habib, A., Hou, H., Mori, T., Fan, A., Tian, J., Zeng, J., Giunta, B., Sanberg, P. R., Mattson, M. P., Tan, J. (2019) A novel apolipoprotein E antagonist functionally blocks apolipoprotein E interaction with N-terminal amyloid precursor protein, reduces β -amyloid-associated pathology, and improves cognition. *Biol. Psychiatry* 86, 208-220.
- 2) Sawmiller, D., Koyama, N., Fujiwara, M., Segawa, T., Maeda, M., Mori, T. (2023) Targeting apolipoprotein E and N-terminal amyloid β -protein precursor interaction improves cognition and reduces amyloid pathology in Alzheimer mice. *J Biol Chem*, 299, 104846.