疾患の進行を止め、予防する研究は、患者と家族を苦しみから解放するため。神経変性疾患に関する最先端研究だ。

京都大学　大学院薬学研究科

研究室紹介　　薬品作用解析学分野

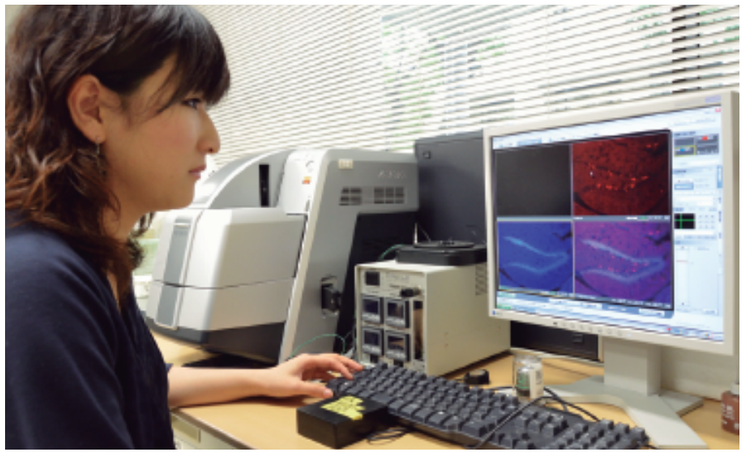
薬学博士 赤池 昭紀 教授

中枢(脳)に関する世界的な研究がここで行われている

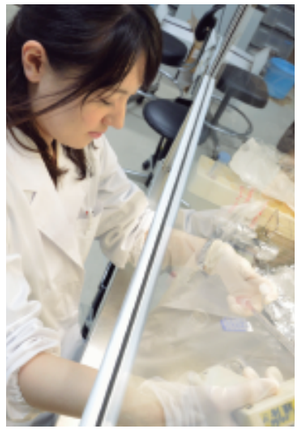
「アルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性疾患について研究しています。主に神経保護と再生に関する研究です」と赤池先生。

赤池教授は薬学部を出たころ京都大学病院でニューロン(神経細胞)死に関する研究に触れた。以来、今日まで中枢に関する研究を続け世界的に認められる成果を残してきた。また薬学会の副会頭や眼薬理学会の理事長をされるなど薬学研究のキーマンとなる研究者だ。

現在のところニューロンが死んでいくアルツハイマー病やパーキンソン病の進行は止められない。赤池先生は神経細胞死にブレーキをかける研究、病気の根本治療につなぐ研究を進めている。



赤池先生は「網膜も中枢神経系の一部ですよ」という。緑内障や加齢黄斑変性疾患は、光を感じる神経である網膜の機能が失われる病気。網膜細胞のアポトーシス(プログラム細胞死)が原因の疾患で、研究室では予防と病気の進行を止める研究を行っている。



ニューロン(神経細胞)はなぜ死ぬのかを調べると、グルタミン酸神経毒性とNO(一酸化窒素)の存在が分かってきた。グルタミン酸神経毒性は、ニューロン死の危険因子の一つだ。

グルタミン酸は脳虚血性ニューロン死で重要な役割をもち、脳内のグルタミン酸が過剰になると神経細胞に傷害をもたらすことが分かっている。

活性酸素がニューロンにかかわっていることを確認

グルタミン酸と神経毒性についての検討から、虚血性疾患やアルツハイマー病など神経疾患ではアポトーシスが重要な役割を果たしていることが分かった。また活性酸素の中で最も強い活性をもつヒドロキシルラジカルがニューロンに特異的に作用していることも分かった。

さらに研究室ではNMDA型グルタミン酸受容体とNOについても検討し、チェーンカスケードのどこにブレーキをかければ神経細胞死の進行が止められるかを探っている。赤池先生は、生体内に神経毒性だけを制御する物質があるのではないかと考えておられ、この研究は現在も続けている。

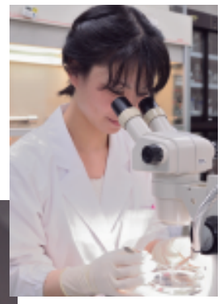
ニコチン受容体を刺激してグルタミン酸神経毒性を抑制

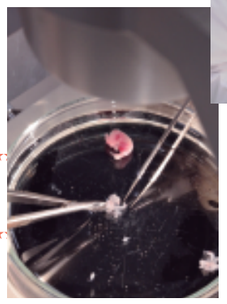
喫煙は、発ガンや依存性などの弊害があるため喫煙者は減少傾向にあるようだ。

ところが喫煙者にはパーキンソン病が少ないというデータがある。ニコチンが神経細胞の保護作用として働いているという。

ニコチン受容体にはサブタイプがα1からα10まであり、その中でα7のレセプターは中枢神経に多いことを研究室はつかんでいる。アルツハイマー病にかかるとニコチン受容体が先行して減少することも分かった。

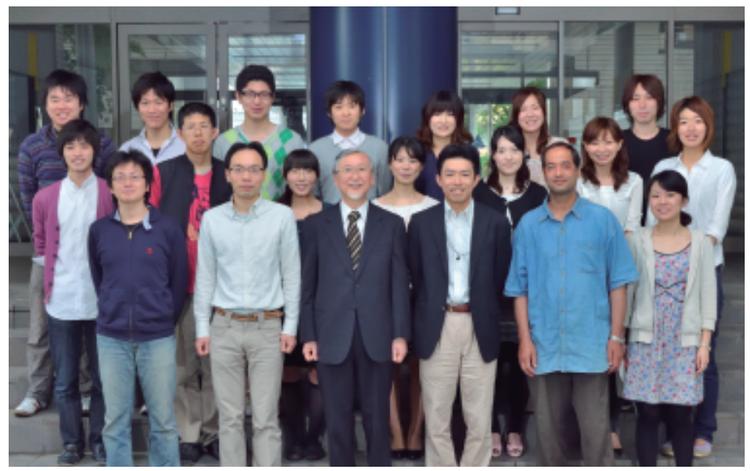
アルツハイマー病にかかるとアミロイドベータが沈着する。ところが神経型ニコチン受容体のα7を刺激するとグルタミン酸神経毒性が明らかに抑制され、ニコチン受容体(α7)を刺激し続けれ





ば受容体が増加して機能も高まる。

アセチルコリンエステラーゼという酵素は、アセチルコリン(神経伝達物質)を分解する。その働きを阻害する薬がアルツハイマー病治療薬「アリセプト(ドネペジル塩酸塩)」という薬だ。研究室では、ドネペジル塩酸塩の投与がニコチン受容体を刺激し、グルタミン酸神経毒性を抑制することを明らかにした。これはin vitroの培養細胞で明らかになったが、人の脳でも投与量を増やせば改善の可能性がある。



「臨床で使用する投与量の10倍くらいの量を長期にわたって投与すればグルタミン酸神経毒性の抑制作用があらわれます」と赤池先生。

またニコチン受容体の下流のタンパク質の働きがニューロン死を抑制しているという。赤池先生は、このテーマは根本治療薬の創製につながると考えて研究を進めている。

牛胎児の血清から新規化合物「セロフェンド酸」を発見

京都大学薬学研究科の「最先端創薬研究センター」で、アルツハイマー病治療薬「アリセプト」の開発者である杉本先生がリーダーを務めておられる。赤池先生は杉本先生が製薬会社の研究所長時代から共同研究をしてきた間柄。製薬会社との共同研究の一つが神経保護物質に関する研究だ。牛胎児の血清に含まれる低分子化合物が、グルタミン酸神経毒性を抑制していることを発見。その有効成分を探索し、新規な神経保護活性物質を取り出すことにも成功した。

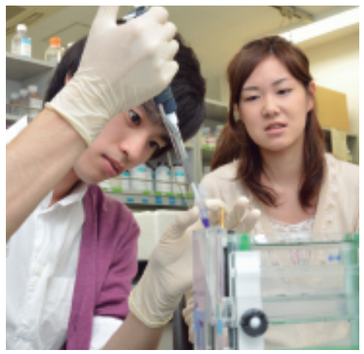
「私たちは、その物質にセロフェンド酸という名称をつけました。新規物質の発見者は、名前が付けられるという喜びがあるんですよ」と赤池教授はいう。

高濃度グルタミン酸によるニューロン死に対してセロフェンド酸が保護作用を発現することを明らかにした。セロフェンド酸は、活性酸素種のヒドロキシルラジカルの生成を抑制することも分かった。セロフェンド酸がラジカル神経毒性によるグルタミン酸神経毒性を抑制したのである。

さらにセロフェンド酸は、低濃度のグルタミン酸が誘発するアポトーシス性のニューロン死についても保護作用を発現していることが分かった。そのメカニズムを検討すると、セロフェンド酸はミトコンドリアに作用してグルタミン酸神経毒性を抑制していた。セロフェンド酸は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患に対する治療薬として強く期待された。京都大学病院の循環器内科の試験では、虚血による心筋梗塞にも有効で、しかも副作用がみられなかったという。課題はコスト。1gの合成に100万円という費用が壁

になり、共同開発した企業は実用化をためらっているという。コストを下げる研究が進めば実用化の流れは急加速するとみられる。

臨床との共同研究ができる魅力

赤池先生は、「神経に関する病気は進行すると治療が難しくなるため、予防が大切」と考えている。食品由来の物質は脳には入らないが、食品から抽出してニューロン保護に使えるものについて検討する。とくにB群のビタミンは神経に有効で、B12は末梢神経炎の改善がみられるという。なによりも食品の利点は副作用の心配が少ないことである。

この研究室の特色の一つは共同研究が活発な点だろう。パーキンソン病の研究をする大学院生は京都大学病院で共同研究する。赤池先生は「企業の研究者は臨床を知らない人が多いですね。大学院生には臨床の現場で患者さんをみることは重要と指導しています」という。薬という物質だけをみるのではなく、患者さんの痛みや医師の「患者の命を救いたい」という思いに触れることは、研究者として活動するために重要と考えているのである。