

【トピックス】

ドラッグ・リポジショニングによる認知症治療薬のスクリーニング

柳井 修一

東京都健康長寿医療センター研究所・老化脳神経科学研究チーム

1. はじめに

日本国内の認知症患者数はすでに 400 万人を突破していると推計されており [1]、認知症の対策は医学的、国家的急務である。高齢化社会における認知症対策として、加齢に伴う認知機能低下の原因探索や予防手段が数多く検討されてきた。例えば、認知機能の低下を主症状の一つとするアルツハイマー病は様々な危険因子が重複することで発症すると判明しつつある。それゆえ、病因の特定は極めて困難である。しかし、根本的な病因に対する予防医学的措置や根治療法は現在でも実用化に向けた研究が行われている。

認知症に対する現在の主要な介入手段としては、発症後の投薬による薬理学的措置がとられている。認知症治療薬として現在臨床で用いられている薬剤はコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル（アリセプト）、リバスチグミン（イセクロンパッチ）、ガランタミン（レミニール）、そして NMDA 受容体阻害剤であるメマンチン（メマリー）の計 4 薬剤であり、いずれの薬剤費も 1 日あたり 500 円前後と高額である。今後予想される認知症患者数の増加を考慮すると、認知症の予防措置や根治法が実用化されるまで、既存の認知症治療薬よりも安価な認知症治療薬の開発を平行して推進する必要がある。しかしながら、新薬の開発研究には莫大な期間と費用が必要とされるばかりか、開発の俎上に載った全ての新薬が承認されるわけでないというリスクがつきまとう。新薬の開発研究に関する詳細な国内データは公開されていないが、米国では治験のみで平均 7 年間の期間と 7500 万ドルの費用が必要である [2]。また、処方薬として認可される薬剤は全体の 20% に過ぎない [2]。本稿では、薬剤開発における効果的な投資とリスクの低減を可能とする手法であるドラッグ・リポジショニングを概観した後、認知症治療薬のスクリーニングに関する我々の研究を紹介する。

2. ドラッグ・リポジショニングとは

ドラッグ・リポジショニングは、既に処方薬として用いられている薬剤、あるいは臨床開発段階で中断した既

存薬剤の標的分子や作用機序を新規疾患へ展開する手法である [3]。生体内の分子群やその作用機序は、特定の疾患だけでなく多くの生体内事象に関与している。そのため、既存薬剤の薬効が当初の治療対象以外の疾患に対しても有効性を示すことがある。例えば、催眠鎮静剤として用いられていたサリドマイドは胎児の発育異常をもたらす危険性が指摘された [4] ことから、催眠鎮静剤としての販売は中止された。だがその後サリドマイドは血管新生抑制作用を有することが判明し、現在では多発性骨髄腫の治療薬として用いられている [5]。また、勃起障害治療薬として用いられているシルデナフィル（バイアグラ）の効果は、本来狭心症の治療薬として開発されていた本剤の臨床第 I 相で見いだされたものである。

ドラッグ・リポジショニングの利点は、薬剤開発の期間短縮やコスト削減、また開発リスク低減にある。ドラッグ・リポジショニングの対象薬剤は基礎研究や製剤化の検討が終了していること、またヒトにおける血中動態や安全性に関する情報が利用可能であることから、新薬開発におけるこれらのステップを省略することができる。これまでのドラッグ・リポジショニングでは開発コストの削減が目ざされがちであり、ドラッグ・リポジショニングにより同定された治療薬の対象疾患の多くは通常の新薬開発で十分な利益の回収が見込めない希少疾患であった [6]。だが、新規認知症治療薬の社会的要請が高まっている現在、ドラッグ・リポジショニングによる開発期間の短縮はコスト削減とともに大きな利点である。

3. PDE3 阻害剤シロスタゾールによる認知機能改善

我々はこれまで、本来抗血小板薬として臨床で処方されているシロスタゾール（プレタール）が認知機能に及ぼす効果を検討してきた。シロスタゾールはホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase, PDE）3 の特異的阻害剤であり、生体内では細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP の分解を阻害する。それゆえ、PDE 阻害剤は、細胞活動により上昇した cAMP 濃度を維持し、細胞内 cAMP の生理機能を増強すると考えられる。cAMP は様々な生理機能に関与することが明らかにされている [7]。脳においては、cAMP 上昇に伴う cAMP - cAMP-依存性キナーゼ - CREB シグナル伝達系の賦活化が記憶・学習機構に重要な役割を果たすこと [8]、PDE3 は海馬や小脳といった可塑性に富む中枢神経系に広く分布すること [9] が明らかにされている。さらに、cAMP の下流転写因子のノックアウト及び過剰発現マウスの記憶が正反対に制御されることを明らかにした所属研究室の

連絡先：〒 173-0015

東京都板橋区栄町 35-2

TEL：03-3964-3241（内線 4340）

FAX：03-3579-4776

E-mail：yanai@tmig.or.jp

研究 [10] は、記憶・学習機構における cAMP の重要性を裏付けている。PDE3 と同様に環状ヌクレオチド分解機能を有する PDE4 の特異的阻害剤ロリプラムが認知機能を向上させることが報告されてきた [11]。だがロリプラムには強い副作用が認められたことから、治験段階で開発が中断している。一方、シロスタゾールはその安全性が確認されて既に処方薬として認可されていることから、シロスタゾールは新規認知症治療薬の有力な候補である。しかし、シロスタゾールが認知機能に及ぼす効果はこれまで詳細に検討されていない。

シロスタゾールが認知機能を向上させるという仮説を検証するため、シロスタゾールを投与した若齢マウスに対して記憶・学習課題を行った [12]。シロスタゾールは毎日の実験開始前に経口ゾンデもしくは混餌で投与した。記憶・学習課題として、モリス水迷路課題と恐怖条件づけ課題を用いた。モリス水迷路課題は、空間内に存在する様々な刺激を用いてプールの水面下に隠された逃避台の場所を同定する空間学習課題である [13]。逃避台位置の獲得訓練において全ての群の逃避潜時（逃避台へ到達するまでに要した時間）は同程度であり、シロスタゾールが空間学習の獲得に及ぼす効果は認められなかった（図 1A）。場所学習訓練の翌日、プール内の逃避台

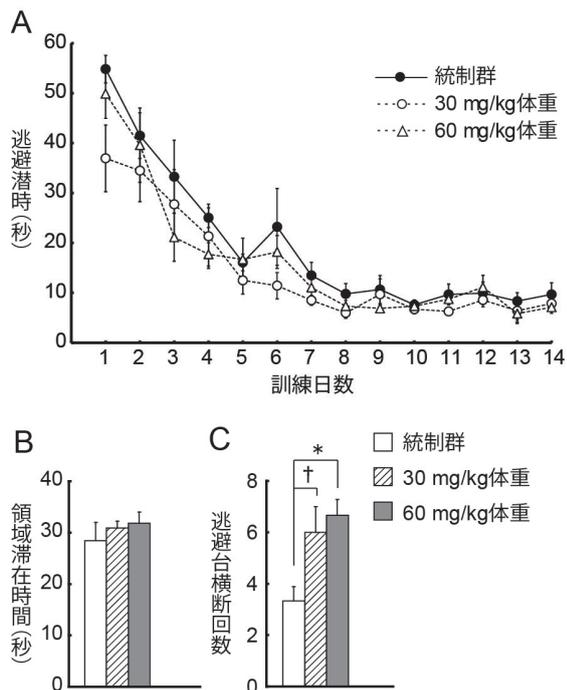


図 1 モリス水迷路を用いた空間学習能力の評価

混餌によりシロスタゾール (30 もしくは 60mg/kg 体重) を与えた 1 時間後に実験を行った。統制群にはシロスタゾールを含まない飼料を与えた。(A) 水面下に隠された台の位置を学習する獲得訓練。(B) 獲得訓練の終了翌日に行ったプローブテストにおける領域滞在時間。(C) プローブテストにおける逃避台横断回数。逃避台のあった正確な位置を横断した回数がシロスタゾールの投与量依存的に多くなった。†: $p < .10$, *: $p < .05$, エラーバーは標準誤差を示す。文献 [12] より許可を得て改変。

を取り除いた状態でプローブテストを行った。逃避台が置かれていた領域の滞在時間では群間に差が認められなかったものの (図 1B)、逃避台位置 (取り除いた逃避台が置かれていた正確な場所) を横断した回数はシロスタゾールの投与量依存的に増加した (図 1C)。逃避台位置横断回数は逃避台の位置に関する記憶の保持とその正確な想起が必要とされる。従って、シロスタゾールは記憶の正確性を向上させる効果があると考えられる。

恐怖条件づけ課題は、本来中性である条件刺激 (conditioned stimulus, CS) と有害刺激 (unconditioned stimulus, US) を対呈示 (条件づけ) することにより、CS に対して生起するすくみ反応を記憶の指標とする古典的条件づけ課題である [14]。条件付けから 1 時間、24 時間、7 日経過後、条件づけを行った実験箱にマウスを入れ、文脈依存性記憶テストを行った。統制群とシロスタゾール投与 2 群のすくみ反応は 1 時間及び 24 時間後のテストでは同程度であった。しかし、7 日後のテストではシロスタゾール投与 2 群のすくみ反応は統制群よりも有意に高いことが示された (図 2)。シロスタゾールが長期記憶の保持あるいは想起を有意に改善したと考えられる。

条件付けから 7 日後の文脈記憶テスト終了後にマウスの脳を摘出し、cAMP の下流に位置するタンパク質である CREB のリン酸化について免疫組織化学的分析を行った。恐怖条件づけ課題の遂行に関与することが知られている扁桃体の基底外側核 (basolateral amygdala, BLA) と海馬の 3 下位領域 (CA1, CA3, 歯状回) についてリン酸化 CREB 陽性細胞数を定量した。シロスタゾール投与マウスでは、海馬歯状回 (図 3A) におけるリン

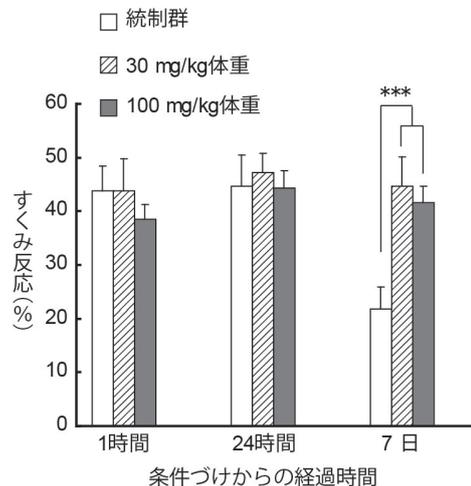


図 2 恐怖条件づけ課題を用いた文脈依存性記憶の評価

経口ゾンデを用いてシロスタゾール (30 もしくは 100mg/kg 体重) を与えた 30 分後に実験を行った。すくみ反応を指標として条件付けから 1 時間、24 時間、7 日経過後の条件性文脈恐怖を定量化したところ、7 日後のテストにおいてシロスタゾール投与 2 群のすくみ反応は統制群よりも有意に高かった。***: $p < .001$, エラーバーは標準誤差を示す。文献 [12] より許可を得て改変。

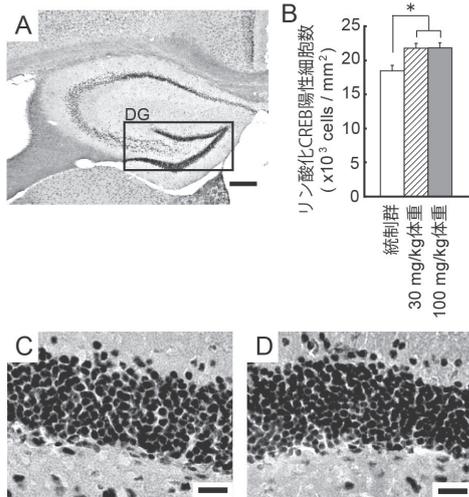


図3 海馬歯状回におけるリン酸化 CREB 陽性細胞数

(A) ニッスル染色による海馬付近の冠状断面像。図中の DG は歯状回を、スケールバーは 200 μm を示す。(B) 海馬歯状回におけるリン酸化 CREB 陽性細胞数。シロスタゾール投与 2 群のリン酸化 CREB 陽性細胞数は統制群のそれよりも有意に多かった。*: $p < .05$, エラーバーは標準誤差を示す。(C) 統制群及び (D) シロスタゾール (100mg/kg 体重) 投与群の代表的な歯状回のリン酸化 CREB 陽性細胞像。スケールバーは 20 μm を示す。文献 [12] より許可を得て改変。

酸化 CREB 陽性細胞数が有意に多いことが明らかになった (図 3B-D)。これらの結果から、シロスタゾールは感覚情報の海馬への入り口である歯状回の活性化を通じて記憶・学習機能を向上させている可能性が示唆された。

4. おわりに

我々の実験から、シロスタゾールが記憶・学習機能を向上させることが明らかになった。また、シロスタゾールが初期アルツハイマー病患者の記憶機能の低下を抑制することも報告されており [15]、シロスタゾールは新規認知症治療薬の有力候補である。シロスタゾールは既に抗血小板薬として臨床で処方されているため、対象疾患を認知症に拡大するための治験を臨床第 II 相から開始でき、認知症治療薬として早期に臨床適用できる可能性がある。実際、国立循環器病研究センターが事務局となって「認知症治療薬シロスタゾール」の治験が今まさに開

始されようとしている。またプレタール錠は既存の認知症治療薬と比較して非常に安価であり、さらに後発薬では 1 日あたりの薬剤費はおよそ 30 円である (表 1)。また、疾病の治療には作用点異なる薬剤を組み合わせることが有効であると知られている [16]。しかし、始めに述べたように、既存の認知症治療薬の作用機序は 2 通りしかなく、薬剤の組み合わせが限定されているのが現状である。細胞内情報伝達系に関与するシロスタゾールのように既存の認知症治療薬と作用機序異なる薬剤は、認知症治療における多剤併用療法の選択肢を広げる意味で前途有為である。将来の多剤併用を視野に入れ、安価な医薬品の中からドラッグ・リポジショニングによる認知症治療薬候補として同定されたシロスタゾールは、今後も増加を続けると考えられる老人医療費の削減に貢献することが期待される。

参考文献

- 厚生労働省科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成23年度~24年度総合研究報告書 (研究代表者 朝田隆)
- Zivin JA. Understanding clinical trials. Sci Am 282 (4) :69-75, 2000.
- Corbett A, Pickett J, Burns A, et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. Nat Rev Drug Discov 11 (11) :833-846, 2012.
- Lenz W, Pfeiffer RA, Kosenow W, et al. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 279(7219):45-46, 1962.
- Harousseau JL. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 10 (6) :424-442, 2010.
- Ekins S, Williams AJ, Krasowski MD, et al. In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases. Drug Discov Today 16 (7-8) :298-310, 2011.
- Daniel PB, Walker WH, Habener JF. Cyclic AMP signaling and gene regulation. Annu Rev Nutr 18:353-383, 1998.
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294 (5544) :1030-1038, 2001.

表 1 認知症治療薬の薬価比較

薬剤名	薬価/錠	服用量/日	薬剤費/日
既存の認知症治療薬			
ドネペジル錠 5mg(後発薬)	249.2 円	2 錠	500 円
イクセロンパッチ	427.5 円	1 枚	427 円
レミニール錠 12mg	271.0 円	2 錠	542 円
メモリー錠 10mg	239.2 円	2 錠	480 円
ドラッグ・リポジショニングによる認知症治療薬候補			
プレタール錠 50mg	96.6 円	2 錠	193 円
シロスタゾール錠 50mg(後発薬)	14.3 円	2 錠	28 円

9. Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacology* 59(6):367-374, 2010.
10. Kojima N, Borlikova G, Sakamoto T, et al. Inducible cAMP early repressor acts as a negative regulator for kindling epileptogenesis and long-term fear memory. *J Neurosci* 28 (25) :6459-6472, 2008.
11. Rose GM, Hopper A, De Vivo M, et al. Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement. *Curr Pharm Des* 11(26):3329-3334, 2005.
12. Yanai S, Semba Y, Ito H, et al. Cilostazol improves hippocampus-dependent long-term memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 231 (13) :2681-2693, 2014.
13. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297 (5868) :681-683, 1982.
14. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106 (2) :274-285, 1992.
15. Ihara M, Nishino M, Taguchi A, et al. Cilostazol add-on therapy in patients with mild dementia receiving donepezil: a retrospective study. *PLOS ONE* 9 (2) :e89516, 2014.
16. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol* 12 (13) :1249-1257, 2011.

利益相反開示

本稿に関連し、利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究の実施にあたり、遠藤昌吾研究部長、新崎智子氏、中西和子氏、仙葉悠紀氏、小島開氏（以上 東京都健康長寿医療センター研究所 老化脳神経科学研究チーム）、伊藤秀記氏（大塚製薬株式会社 探索第一研究所）の協力を頂いた。また、シロスタゾールの原末及び混餌飼料は大塚製薬株式会社に提供頂いた。ここに記して感謝します。