



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2021年12月24日
大阪市立大学

アルツハイマー病予防点鼻薬 ～既に安全性が確認された2つの有効成分により実現～

<本研究のポイント>

- ◇認知機能改善の効果はあるが、肝障害の副作用もあったリファンピシン（既存薬）を経鼻投与にすることで脳への移行性が高まり、より安全に投与が可能に。
- ◇リファンピシンとレスベラトロール（同じく既存薬）を併用して経鼻投与することで、リファンピシン単剤よりも安全性、認知機能改善作用が向上。
- ◇今後はリファンピシンとレスベラトロール合剤点鼻薬の開発に期待。

<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学の富山 貴美^{とみやま たかみ}研究教授、梅田 知宙^{うめだ ともひろ}特任講師らの研究グループは、リファンピシンとレスベラトロールを併用して経鼻投与することで、リファンピシン単剤を投与した時よりも安全性と認知機能の改善作用が高く、傷んだ神経を修復するというリファンピシン単剤では見られなかった効果があることを明らかにしました。今後、安全で有効な認知症の予防点鼻薬の開発へとつながる研究成果として期待されます。

リファンピシンは、結核やハンセン病などの治療に使われてきた抗生物質で、ジェネリック医薬品として安価に供給されています。レスベラトロールは天然のポリフェノールで、欧米では抗酸化サプリメントとして使われている安全性の高い物質です。認知症は、アミロイドβやタウと呼ばれるタンパク質が脳内で蓄積し、オリゴマーという状態となることで発症すると考えられています。

本研究グループは以前、リファンピシンがオリゴマーを脳から除去し認知機能の改善作用があることを、モデルマウスを用いた研究で明らかにしました。しかし、リファンピシンには肝障害などの副作用があるなどの課題がありました。

今回、本研究グループは、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症のモデルマウスにリファンピシンとレスベラトロールの合剤を週5日間、計4週間にわたり経鼻投与して、マウスの認知機能と脳の病理を観察しました。その結果、この合剤はマウスの認知機能を有意に向上させ、オリゴマーの蓄積を抑制し、海馬のシナプトフィジンレベルを回復させました。通常はリファンピシン投与で増加する肝障害マーカーである肝酵素の血中レベルも合剤投与では正常に保たれ、リファンピシン単剤では見られなかった脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現レベルも増加させるなど傷んだ神経細胞の修復も期待されます。これらの結果は、安全性と有効性の両面で、この合剤がリファンピシン単剤よりも優れていることを示しています。

本研究成果は、2021年12月13日にスイスの科学誌「Frontiers in Neuroscience」(IF = 4.677)のオンライン版に掲載されました。

これまで認知症予防薬の研究を進めてきましたが、ようやく臨床試験に使える薬（既存医薬品の組み合わせと投与方法）を開発することができました。これから資金調達を成功させて、治験に進みたいと考えています。



とみやま たかみ
富山 貴美研究教授

■掲載誌情報

雑誌名： Frontiers in Neuroscience (IF = 4.677)

論文名： Oligomer-targeting prevention of neurodegenerative dementia by intranasal rifampicin and resveratrol combination - a preclinical study in model mice

著者： Tomohiro Umeda¹, Ayumi Sakai¹, Keiko Shigemori¹, Ayumi Yokota¹, Toru Kumagai², and Takami Tomiyama^{1,2}

¹Department of Translational Neuroscience, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. ²Medilabo RFP, Inc., Kyoto, Japan

掲載 URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.763476/full>

<研究の背景>

医療技術の発展、社会の高齢化に伴って、認知症患者は全世界で増加しています。しかし、有効な治療法はまだありません。最近の研究で、認知症患者の脳では発症の20年以上も前から異常（神経病理）が現れ始めていることがわかりました。そして、発症する頃にはすでに多くの神経細胞が消失しています。認知症を克服するためには、神経細胞が死に始める前からの診断、予防が必要です。今回本研究グループは、ドラッグ・リポジショニングにより、今ある薬で認知症の予防が可能となる新しい組み合わせ・投与方法を開発しました。

<研究の内容>

本研究グループは以前、既存医薬品であるリファンピシンが認知症の原因となるアミロイドβやタウと呼ばれるタンパク質のオリゴマーを脳から除去し、認知機能を改善することをモデルマウスで示しました。しかし、リファンピシンには肝障害などの副作用があります。認知症予防のために長期間服用するには、副作用を極力抑える必要があります。そこで本研究グループは、リファンピシンとは逆の肝保護作用を持つレスベラトロールをリファンピシンと合わせて服用することで、リファンピシンの副作用を抑えられるのではないかと考えました。レスベラトロールは天然のポリフェノールで、リファンピシンにはない有用な作用（脳由来神経栄養因子発現増強作用）を持つことが報告されており、しかも欧米では抗酸化サプリメントとして使われている安全性の高い物質です。脳由来神経栄養因子（BDNF）は、主に神経細胞が作り、神経細胞自身に作用して、傷んだ神経を修復する効果があります。さらに本研究グループは、以前の研究経験から、リファンピシンとレスベラトロールの合剤を鼻から投与することで、脳への移行性が高まり、安全性・薬効ともにさらに強くなると考えました。

今回、本研究グループは、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症のモデルマウスに1日当たり0.02 mgのリファンピシンと0.02 mgのレスベラトロールの合剤を週5日間、計4週間経鼻投与して、マウスの認知機能と脳の病理を観察しました。

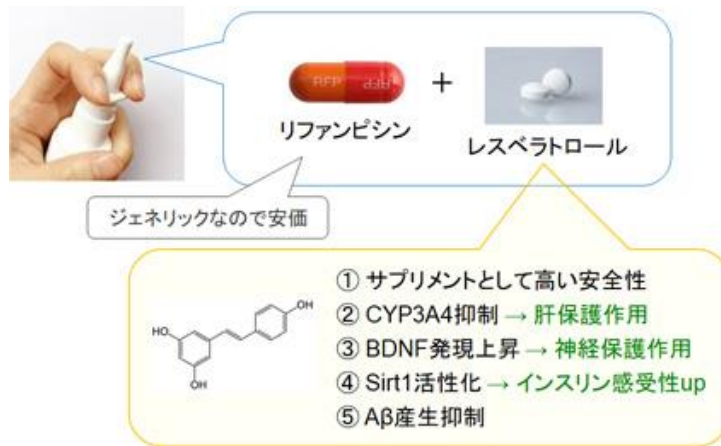


図1. リファンピシシ+レスベラトロール合剤のヒト用点鼻薬のイメージ

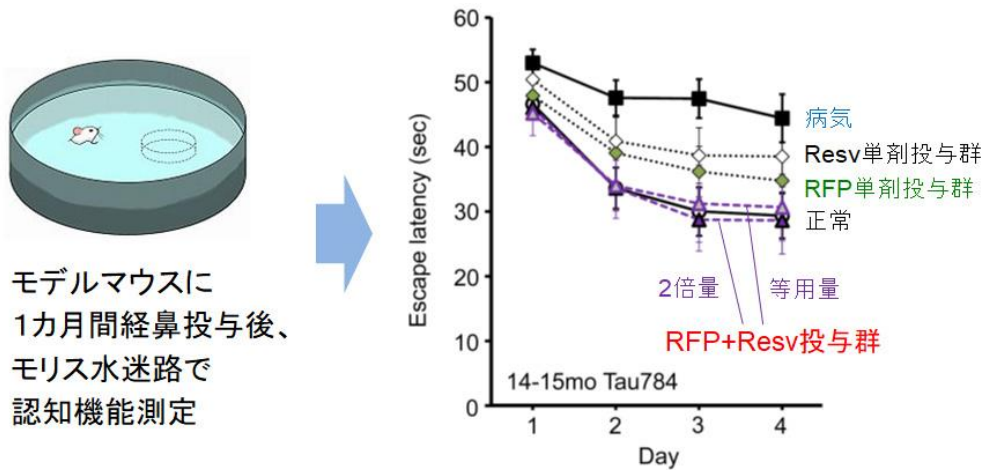


図2. リファンピシシ+レスベラトロール合剤の認知機能改善効果

リファンピシシ+レスベラトロール合剤はリファンピシシ単剤よりも高い効果を示した（相乗効果）。アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症いずれのモデルマウスでも効果あり。

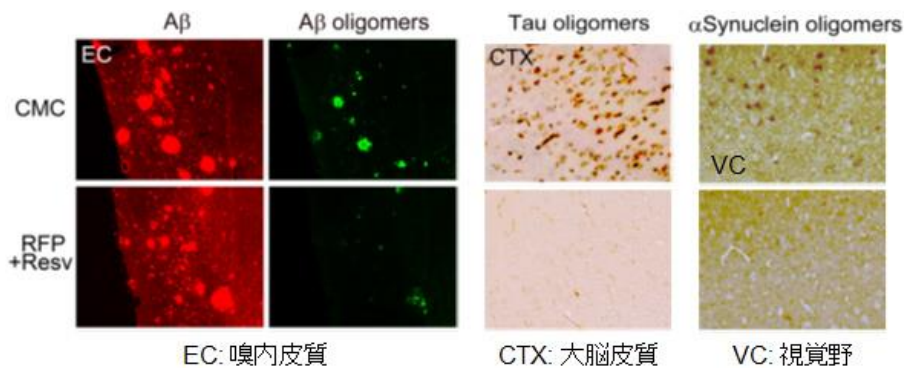


図3. リファンピシシ+レスベラトロール合剤のオリゴマー除去効果

リファンピシシ+レスベラトロール合剤は Aβ、タウ、α シヌクレインすべてのオリゴマーを除去した。老人斑には影響なし。CMC は溶媒。Aβ 抗体で赤く染まっているのは老人斑。

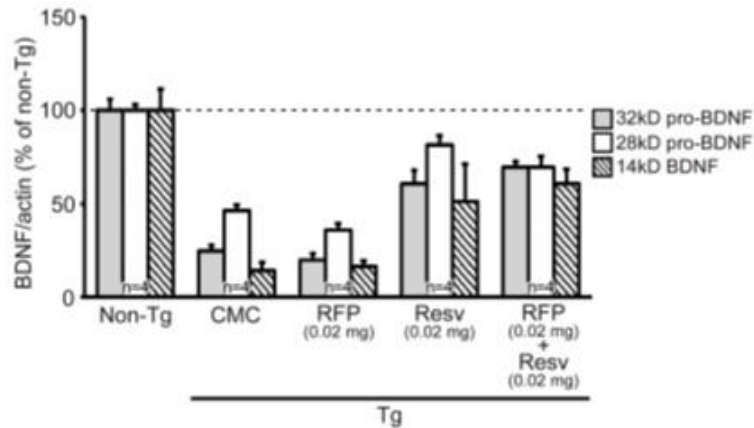


図4. リファンピシン+レスベラトロール合剤の BDNF 発現増強作用

レスベラトロール単剤とリファンピシン+レスベラトロール合剤は BDNF の発現を増強した → 傷んだ神経細胞を修復。リファンピシン単剤にはその効果はなかった。Tg は APP_{OSK} マウス。

1 カ月間投与後の血中の肝酵素は、リファンピシン+レスベラトロール合剤で、リファンピシン単剤よりも低い、正常と同じ値を示しました。

以上の結果から、リファンピシン+レスベラトロール合剤は、本研究グループの期待通り、リファンピシン単剤よりも高い安全性とオリゴマー除去作用、認知機能改善作用を示し、さらに、脳由来神経栄養因子の発現も高くなっていることがわかりました。

今回用いた投与量は、リファンピシンでマウス 1 匹当たり 1 日 0.02 mg、マウスの体重を 20g とすると、1 mg/kg/day です。これを体表面積でヒトへの投与量に換算すると、0.081 mg/kg/day となります。現在リファンピシンは、抗生物質として 10 mg/kg/day で処方されており、これに比べ今回はかなり低い投与量で効果が確認されたこととなります。

<今後の展開>

リファンピシン+レスベラトロール合剤点鼻薬の開発は、現在、当研究室発のベンチャー、株式会社メディラボ RFP が進めています。今回の論文発表を受けて、メディラボ RFP では、グローバルな臨床試験に向けての準備を開始。2021 年 11 月には、JETRO の支援を受けて、米国マサチューセッツ州に子会社を設立しました。

<特許情報>

この研究で開発されたリファンピシン+レスベラトロール合剤点鼻薬に関する技術は特許出願されています (PCT/JP2018/025512, PCT/JP2019/000278)。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科 認知症病態学
 担当：富山 貴美
 TEL：06-6645-3921
 E-mail：neurosci@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課
 担当：上嶋 健太
 TEL：06-6605-3411
 E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp