

脳小血管の老化制御による 認知症の治療戦略

新潟大学 脳研究所長

臨床神経科学部門 脳神経内科 教授

小野寺 理

2021年12月7日

新技術の特徴

- 初めて**脳小血管老化**を対象とした薬剤
 - アルツハイマー型認知症治療・予防薬としても期待
 - 加齢性脳小血管病の治療・予防薬 となる

新技術の特徴

- 加齢性の**細胞外基質**（マトリゾーム）変化を抑制する薬剤である
- **アンジオテンシンⅡ 1 型受容体**が関与する**脳血管の加齢性変化**の開発に寄与
- **他臓器の加齢性細胞外基質変化**に応用可能

背景と概要

脳小血管への**フィブロネクチン蓄積抑制剤**。

脳小血管病は、加齢性に、脳の小血管に**細胞外マトリックスが蓄積**し、
認知症、運動障害を起こす。

本症の患者は極めて多い。

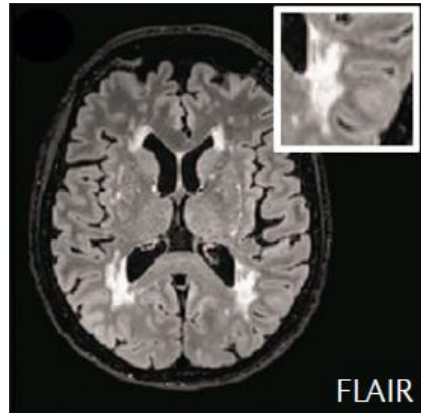
分子病態に基づいた治療法の開発が必要とされている。

**フィブロネクチンの分解酵素である高温要求性セリンプロ
テアーゼ（HPRT1）欠損**により、**加齢性の脳小血管病モデ
ルマウス**を確立。

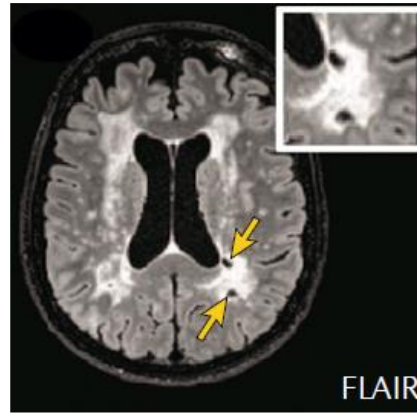
アンジオテンシンⅡ 1 型受容体拮抗薬である、カンデサルタンの
フィブロネクチン蓄積抑制効果を発見し脳小血管病の治療を開発。

脳小血管病は脳小血管を特異的に侵す

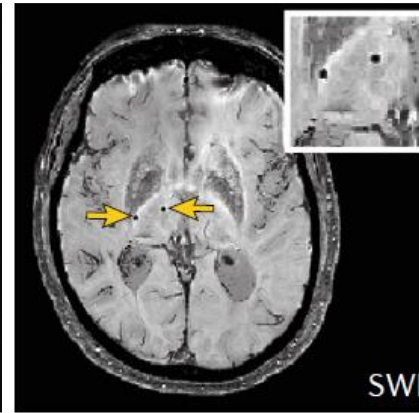
白質病変



微小脳梗塞
(ラクナ梗塞)



微小出血



- ▶ 認知症
- ▶ 運動能力の悪化
 - ▶ 歩行障害
- ▶ 性格変化, うつ
- ▶ 排尿障害
- ▶ 活動性の低下

	白質病変	微小脳梗塞	微小出血
欧米 (75歳～)	22～55%	3～28 %	3～24 %
アジア (平均年齢70歳)	36.6 %	24.6 %	26.9 %

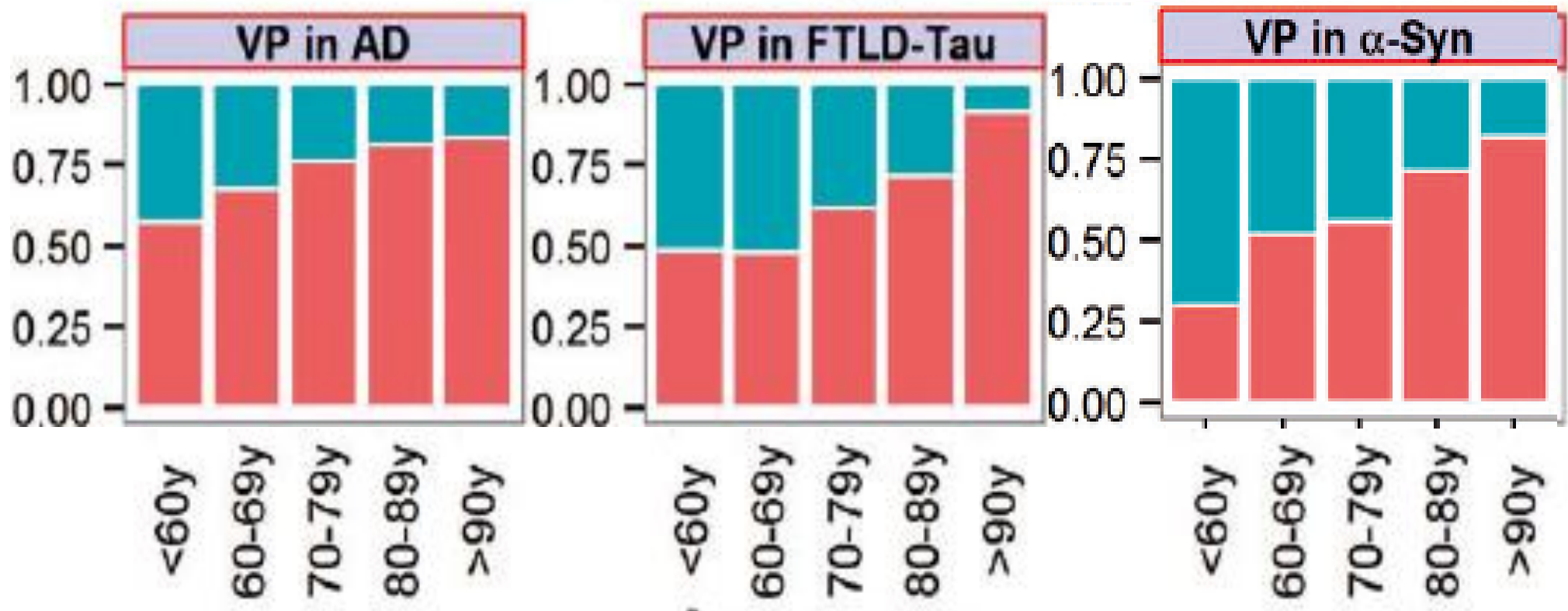
Hilal S et al., JNNP. 2017;88:669-674., Debette S and Markus HS. BMJ. 2010;341:c5 3666., Ylikoski A et al., Stroke 1995;26:1171—7., Poels MM et al., Stroke 2010;41:S103–6., Inzitari D et al., BMJ. 2009 Jul 6;339:b2477.

脳小血管病の変化が強く、 血流が少ないと、アルツハイマー病になりやすい

	脳小血管病で補正		白質変化で補正			
			軽度		重度	
ml/100 ml/min	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
<50	2.08	1.08-4.00	1.18	0.43-3.23	4.36	1.29-14.72
50-55	1.94	1.00-3.77	1.26	0.45-3.53	1.96	0.51-7.58
56-62	1.19	0.58-2.45	1.71	0.67-4.38	1.66	0.42-6.68
>62	1.00		1.00		1.00	
P trens	0.007		0.980		0.003	

脳小血管病はアルツハイマー病に高頻度に合併する アルツハイマー病は、脳血管からも治療すべきである

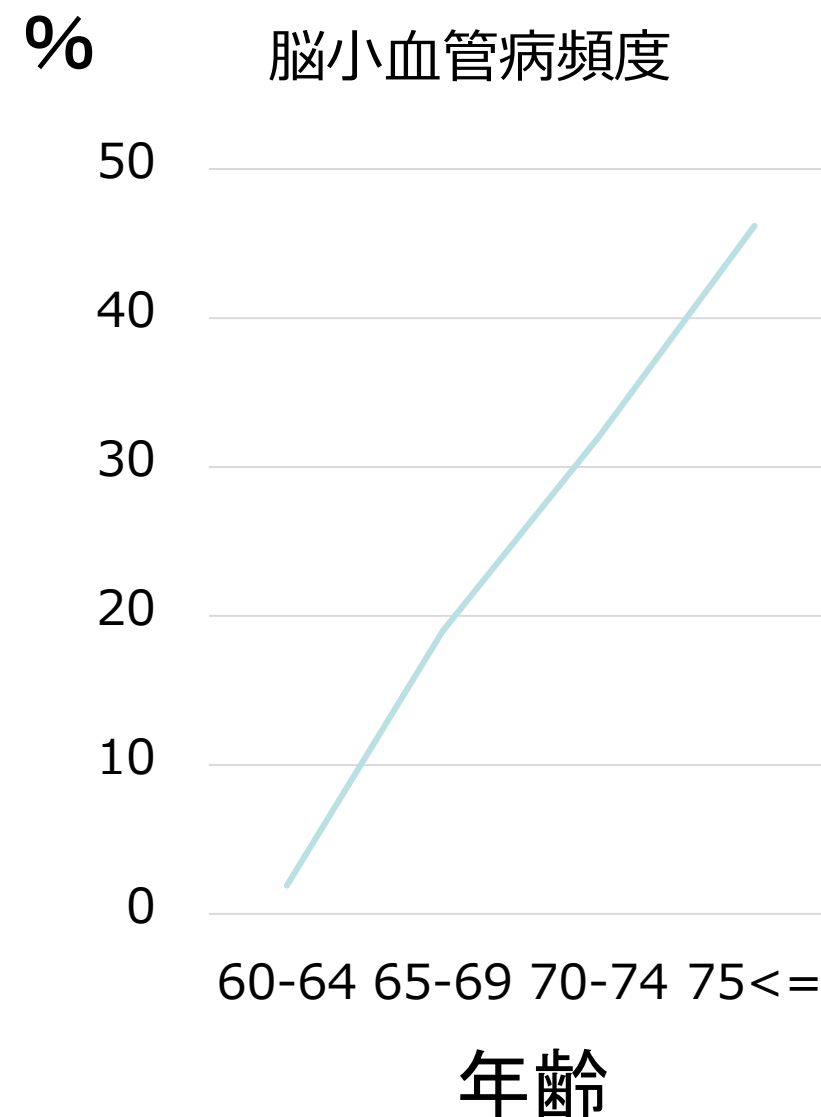
Vascular pathology Present Absent



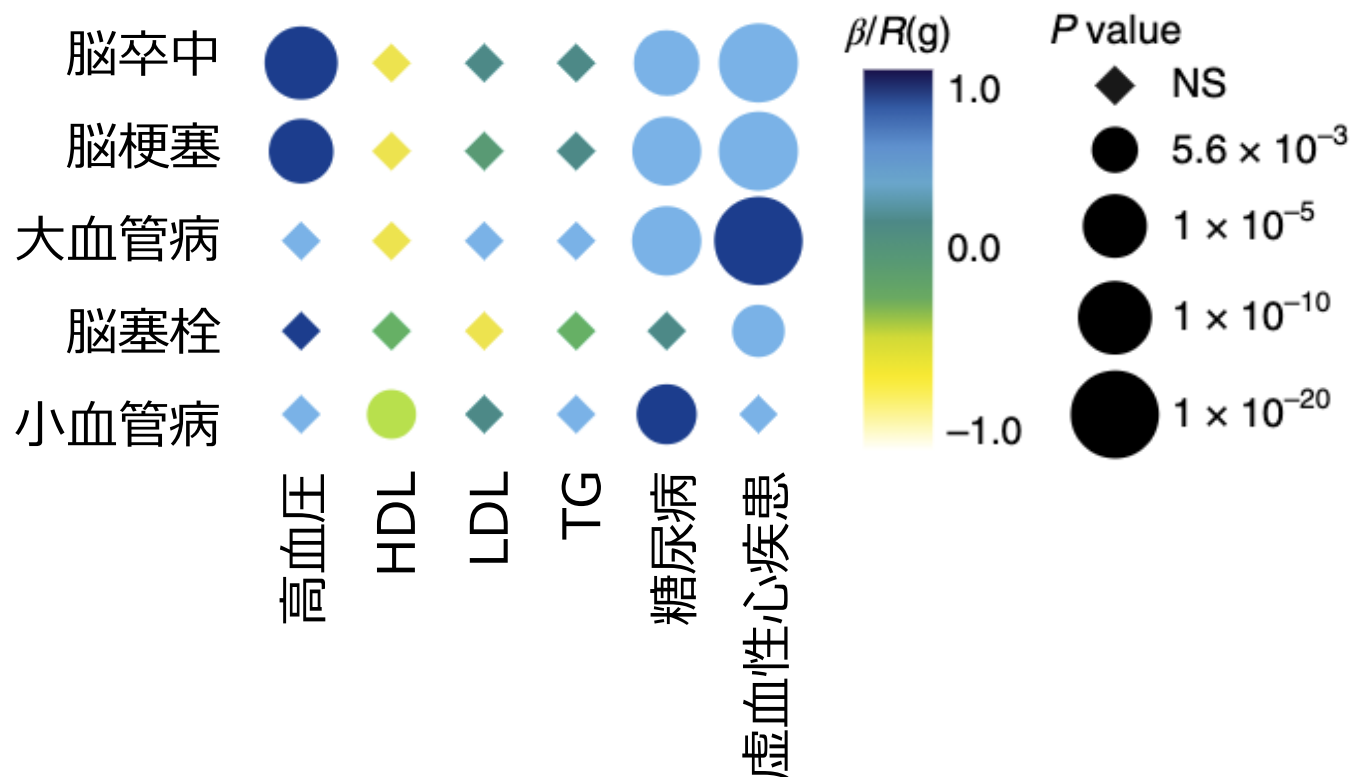
Toledo, Jon B et al. 2013." Brain 136 (9): 2697–2706.

加齢が最大の危険因子である

Risk factors	OR (95% CI)*, p value
Age, per year increase	
60–64	1
65–69	6.16 (1.39 to 27.1), 0.016
70–74	15.02 (3.47 to 64.98), <0.001
≥75	27.24 (6.30 to 117.8), <0.001
Males versus females	0.72 (0.40 to 1.29), 0.269
Education (years)	0.97 (0.92 to 1.03), 0.306
Hypertension (yes vs no)	3.34 (1.67 to 6.69), 0.001
Hyperlipidaemia (yes vs no)	0.99 (0.59 to 1.65), 0.972
Diabetes (yes vs no)	1.08 (0.67 to 1.75), 0.743
Smoking (ever vs never)	1.40 (0.78 to 2.52), 0.261



脳小血管病に対する高血圧の寄与度は少ない



Malik, R. et al. Nat Genet 50, 524–537 (2018).

脳小血管病には独自の危険遺伝子

リスク遺伝子

細胞外マトリックス

*COL4A2, LOX, SH3PXD2A,
GPR126, HTRA1, SLC39A13*

周皮細胞の分化 *FOXF2*

髄鞘形成 *GPR126*

代謝 *SLC25A44*

その他 *ICA1L-WDR12-CARF-NBEAL1, ZCCHC14*

Traylor, M. *et al. Lancet Neurology* **20**, 351–361 (2021).

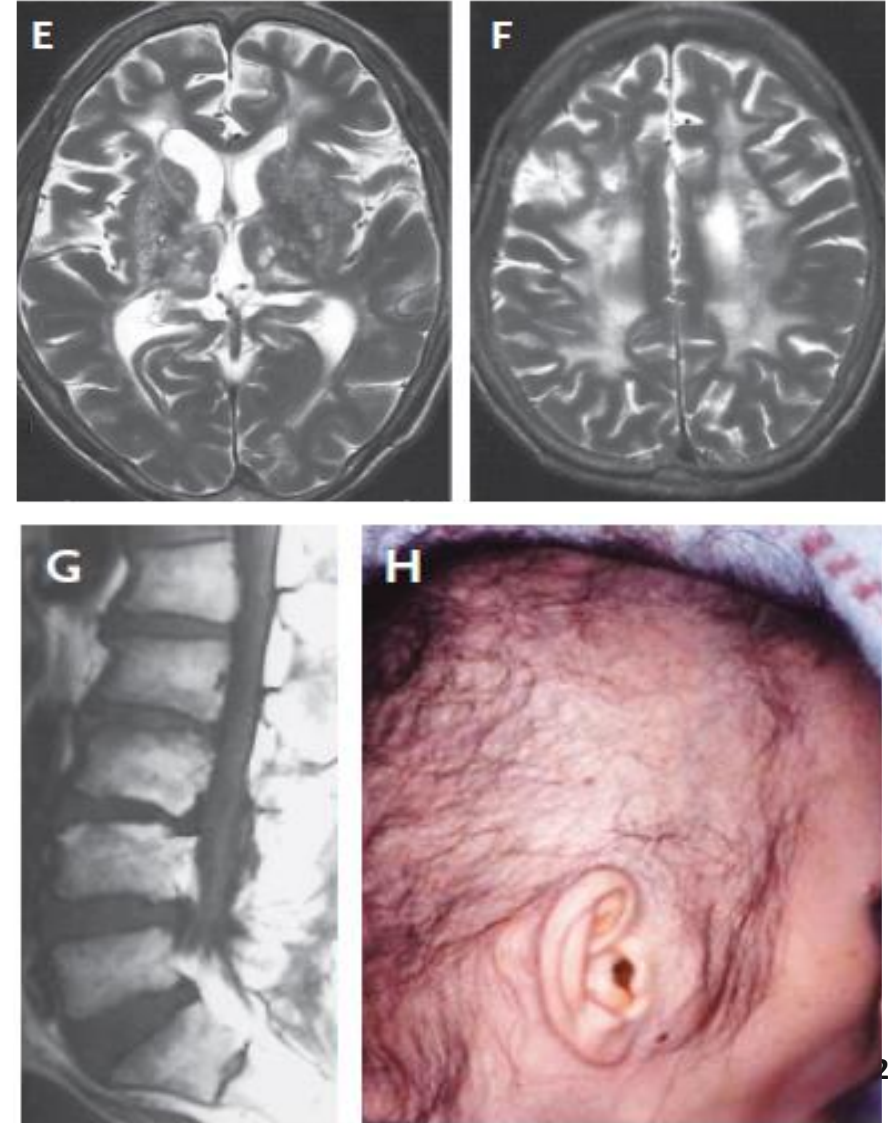
現在の治療の問題点

	降圧剤	抗血小板・抗凝固
構成	Ca拮抗薬 ACE 他のARB	クロピドグレル ワーファリン DOAC
得られる特性	ある程度の血管に対する 効果が推定	脳梗塞を予防 血小板・フィブリン血栓を抑制
適用分野	高血圧	血栓性脳梗塞 心原性脳塞栓
懸念要因	脳血流を低下	脳出血

CARASIL

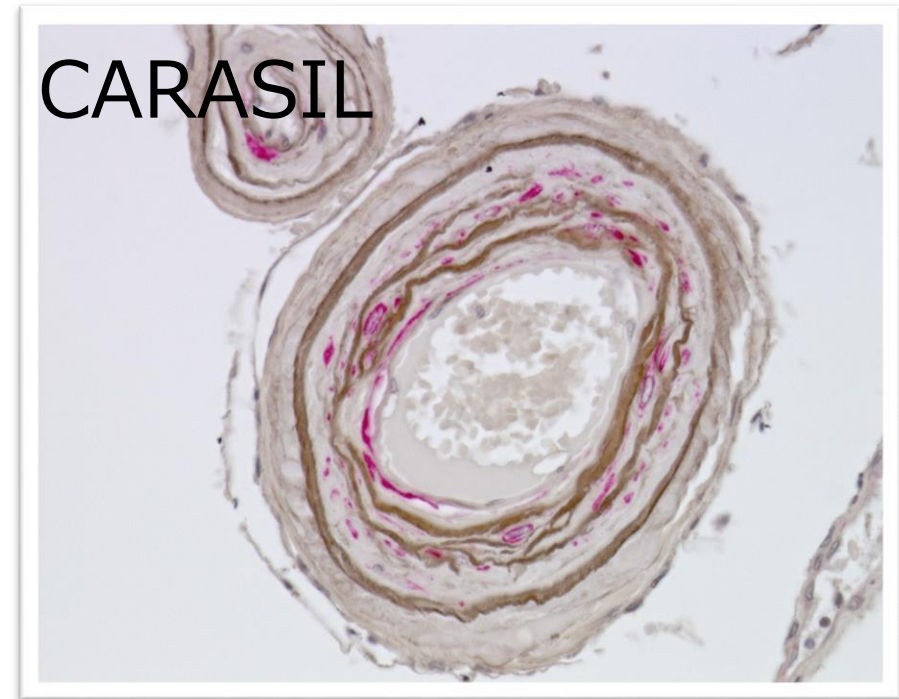
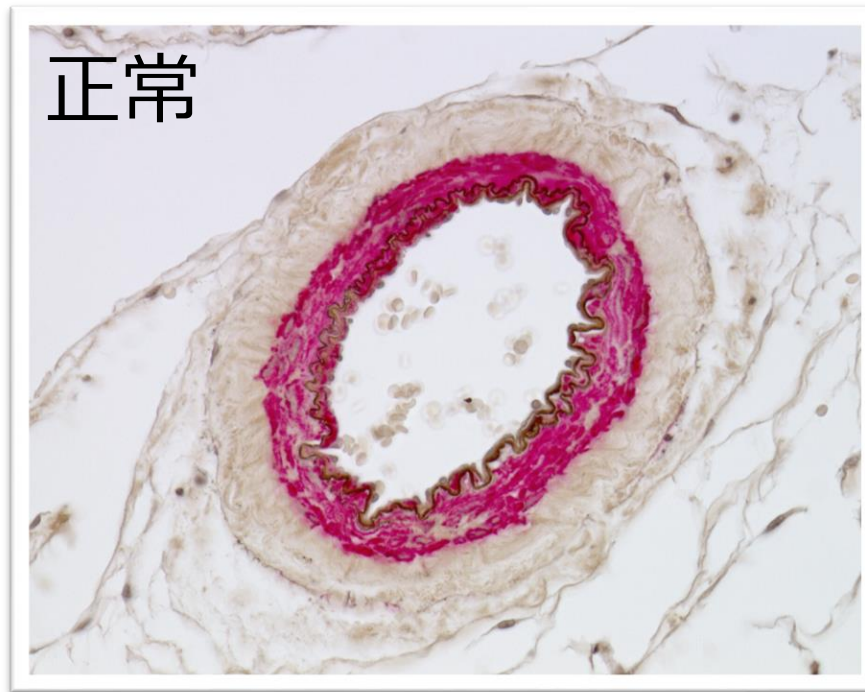
皮質下性梗塞と白質脳症を伴う 常染色体性劣性遺伝性脳動脈硬化症

- **HTRA1**の機能喪失
- 神経症状
 - 歩行障害
 - 認知症
- 禿頭
- 急性腰痛，変形性脊椎症



Hara et al. NEJM 2009

内膜の肥厚、中膜の変性
内弾性板の断裂、
加齢性脳小血管病の病理と同一



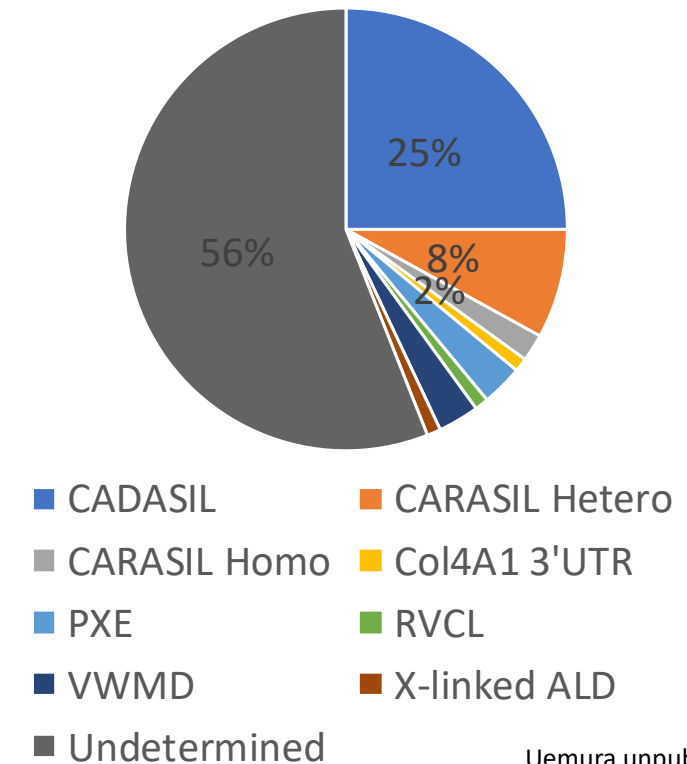
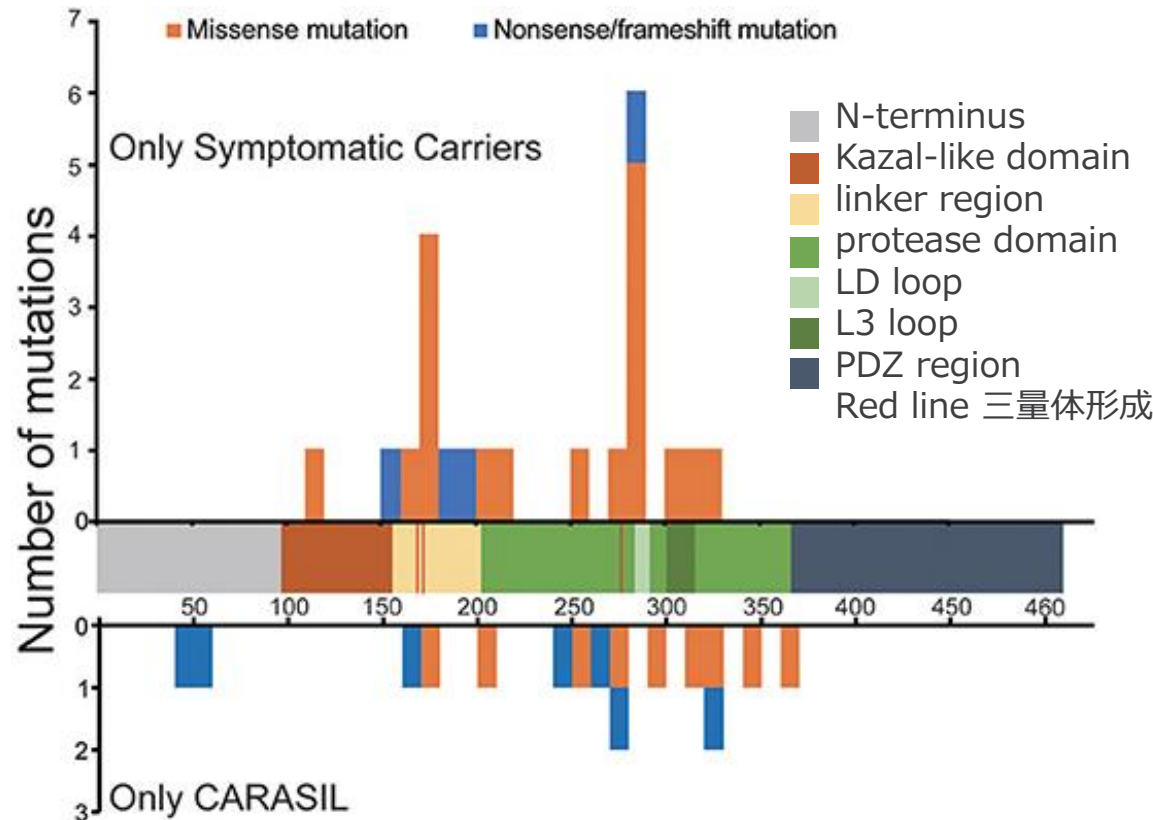
Weigert stain for elastin and α -smooth muscle actin. Pial artery

CARASILの分子病態の解明、治療法の開発は、
加齢性脳小血管病に繋がる

HTRA1遺伝子異常は 脳小血管病で高頻度

優性遺伝形式もとる

本邦の
重度脳小血管病の
10%



Uemura unpublished

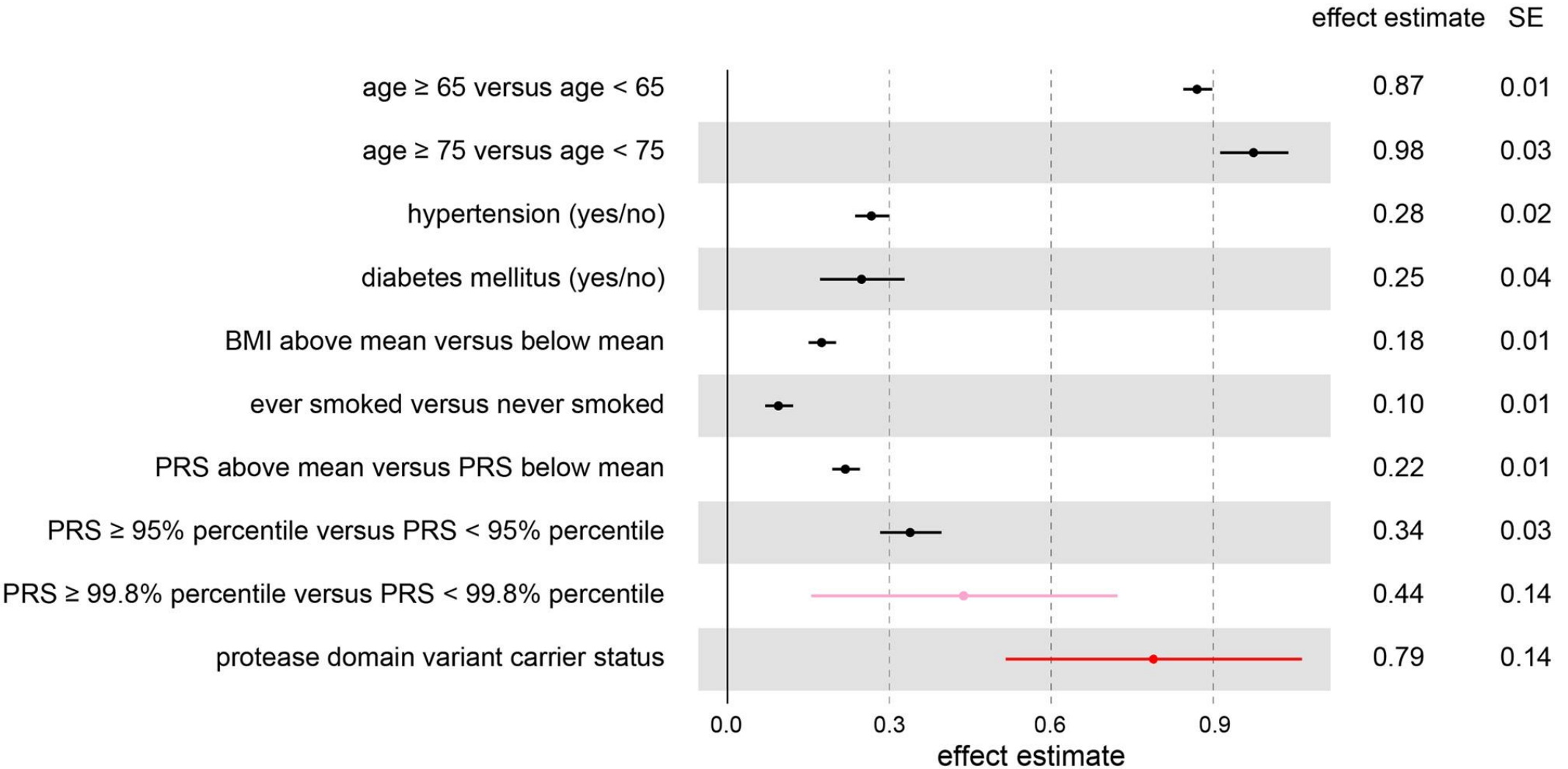
Front. Neurol., 03 July 2020
| <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00545>

HTRA1は加齢性脳小血管病の
リスク遺伝子である

Sargurupremraj M et al., Nat Commun. 2020 Dec 8;11(1):6285

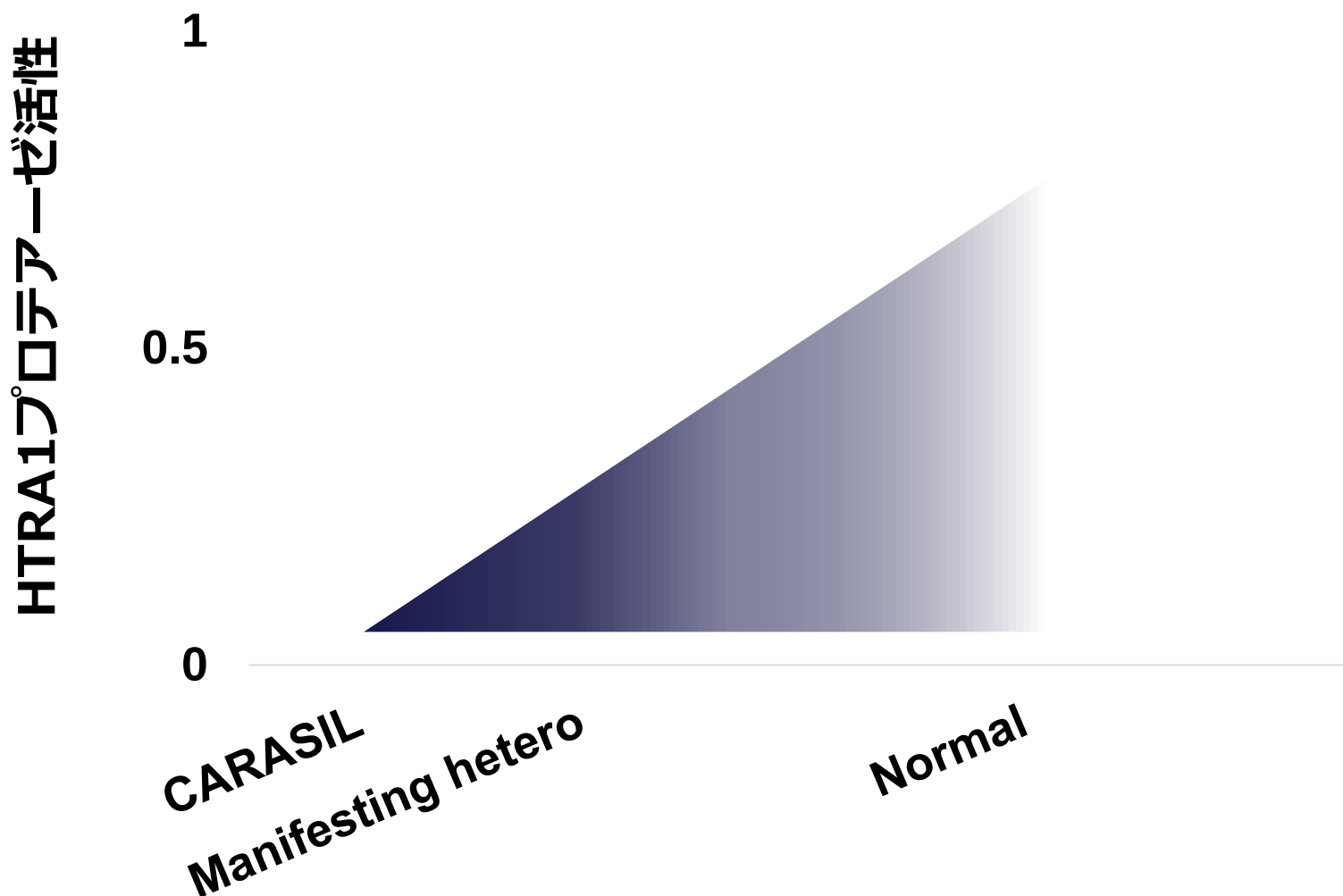
HTRA1の変異は白質病変の強い危険因子

UKでは450人に1人



HTRA1 の残存活性により表現型が決定

HTRA1関連脳小血管病



脳小血管病には独自の危険遺伝子

リスク遺伝子

細胞外マトリックス

COL4A2, LOX, SH3PXD2A,
GPR126, **HTRA1**, SLC39A13

周皮細胞の分化 FOXF2

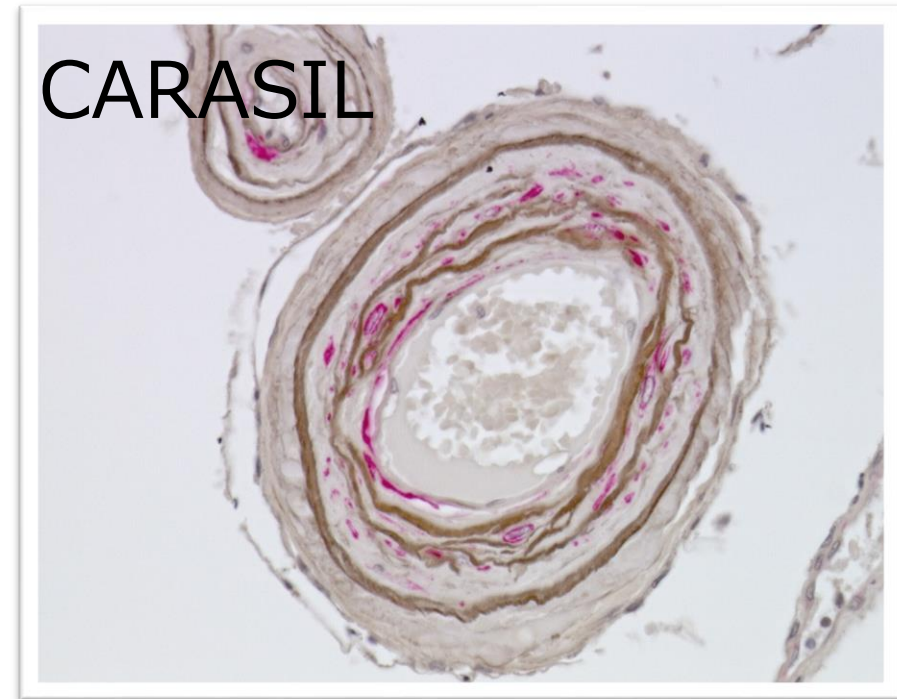
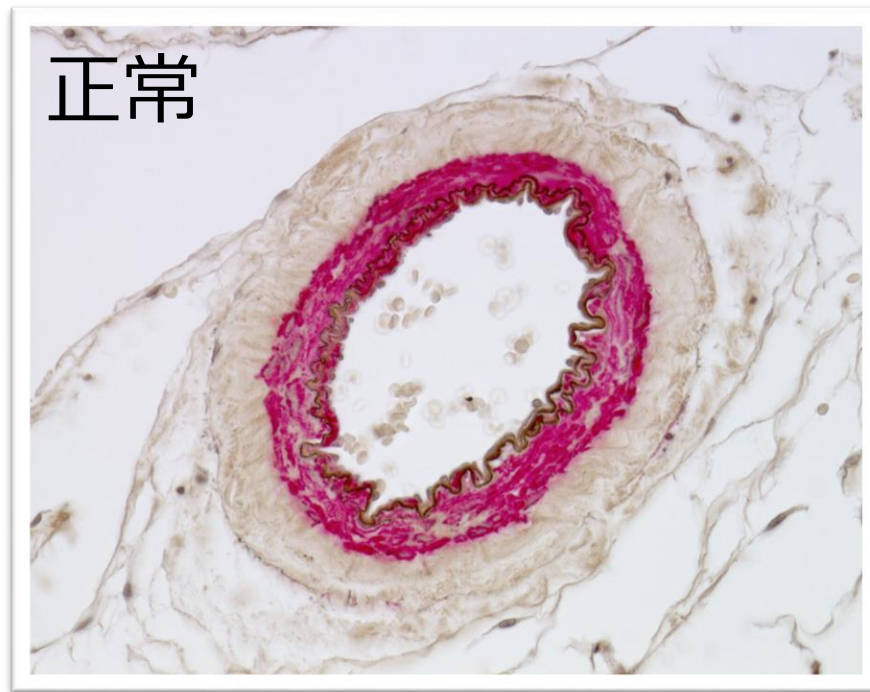
髄鞘形成 GPR126

代謝 SLC25A44

その他 ICA1L-WDR12-CARF-NBEAL1, ZCCHC14

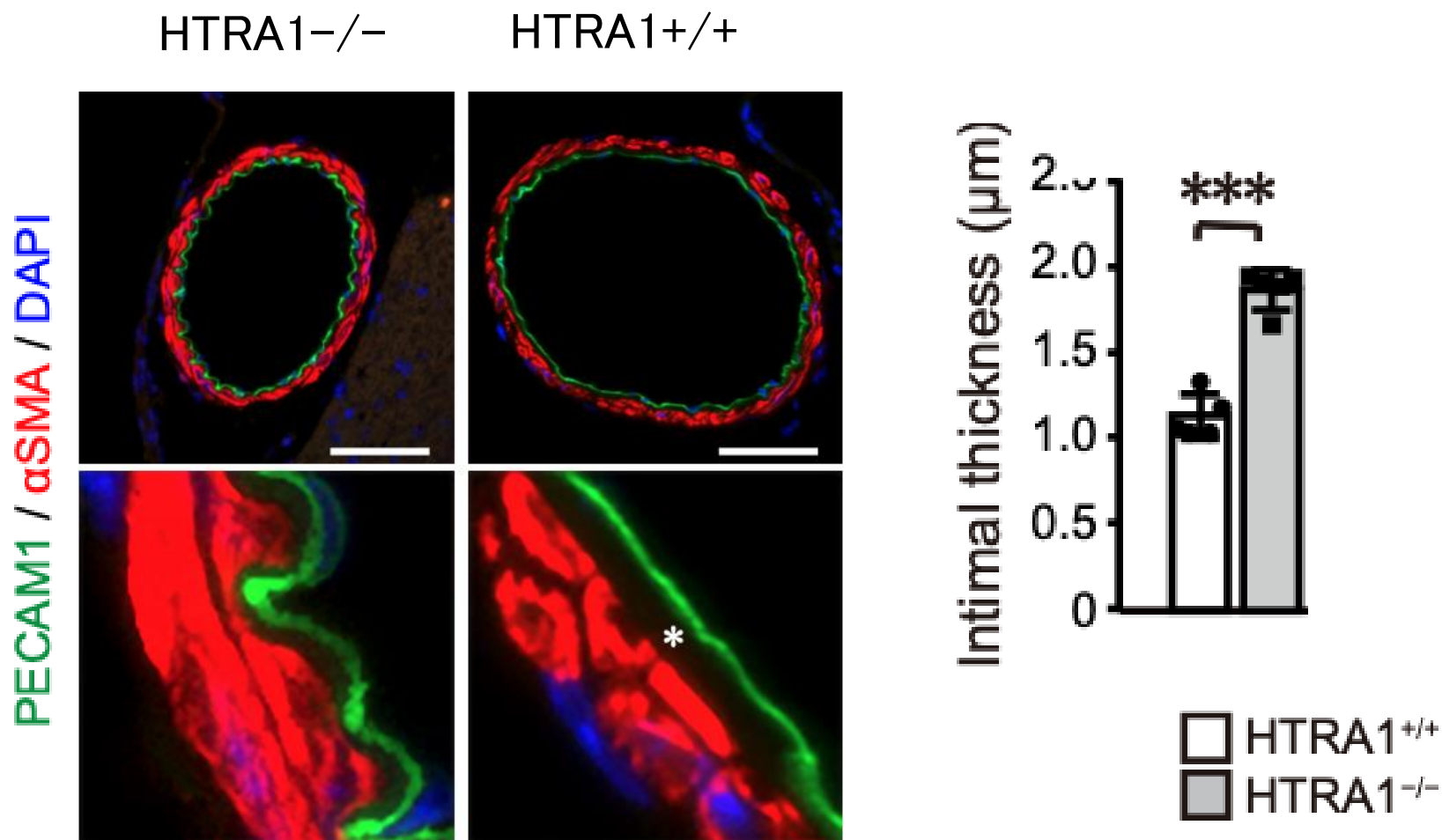
Traylor, M. *et al. Lancet Neurology* **20**, 351–361 (2021).

小動脈硬化の原因は 内膜→中膜 or 中膜→内膜？



Weigert stain for elastin and α -smooth muscle actin. Pial artery

HTRA1欠損マウスは 高齡で内膜の肥厚を示す

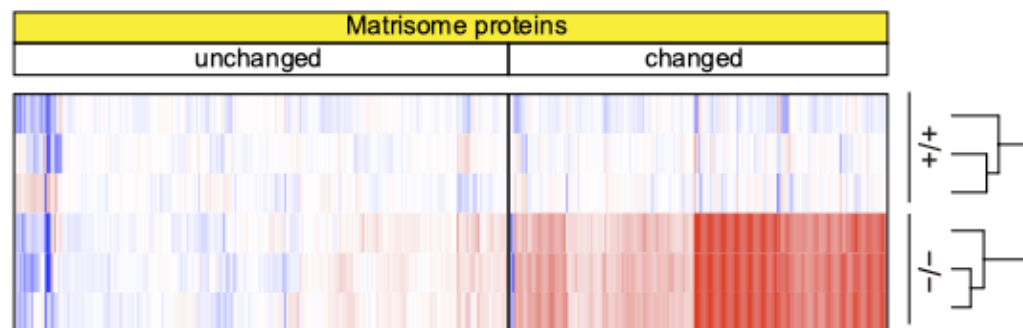


Kato et al. JCI 2021

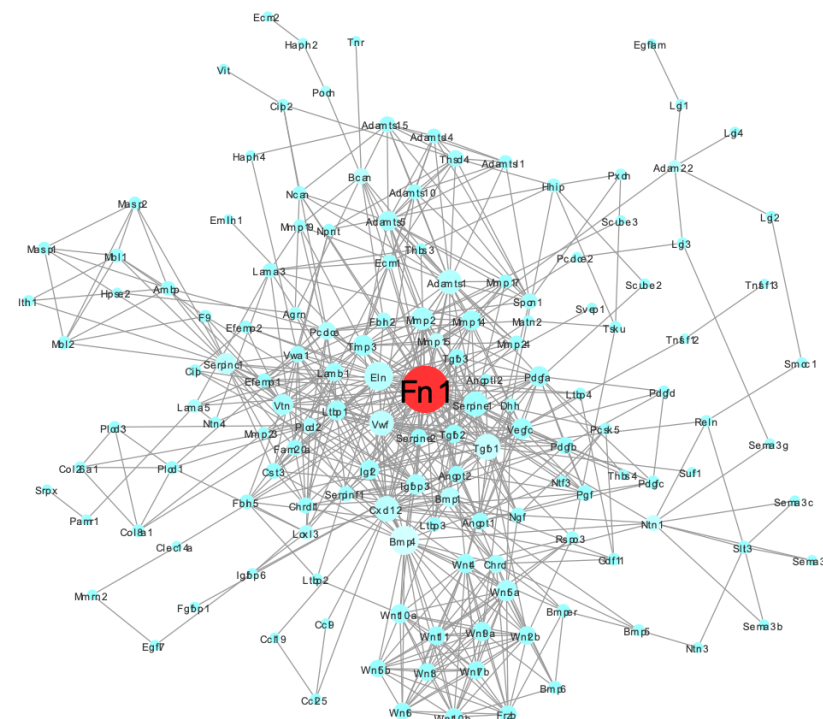
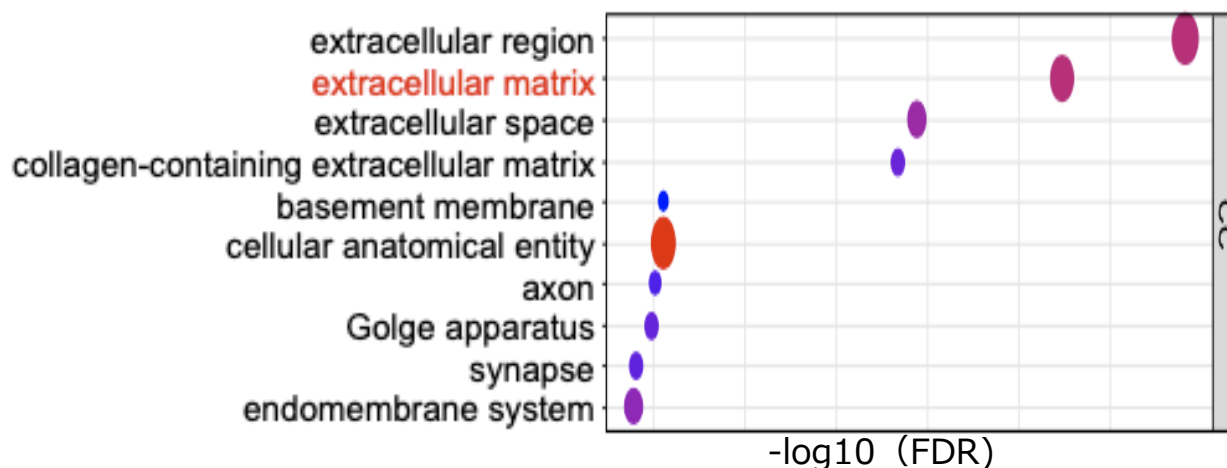
フィブロネクチンを中心とする 細胞外マトリクスタンパクが蓄積

440種の変動タンパク質
412種は増加

中心はフィブロネクチン

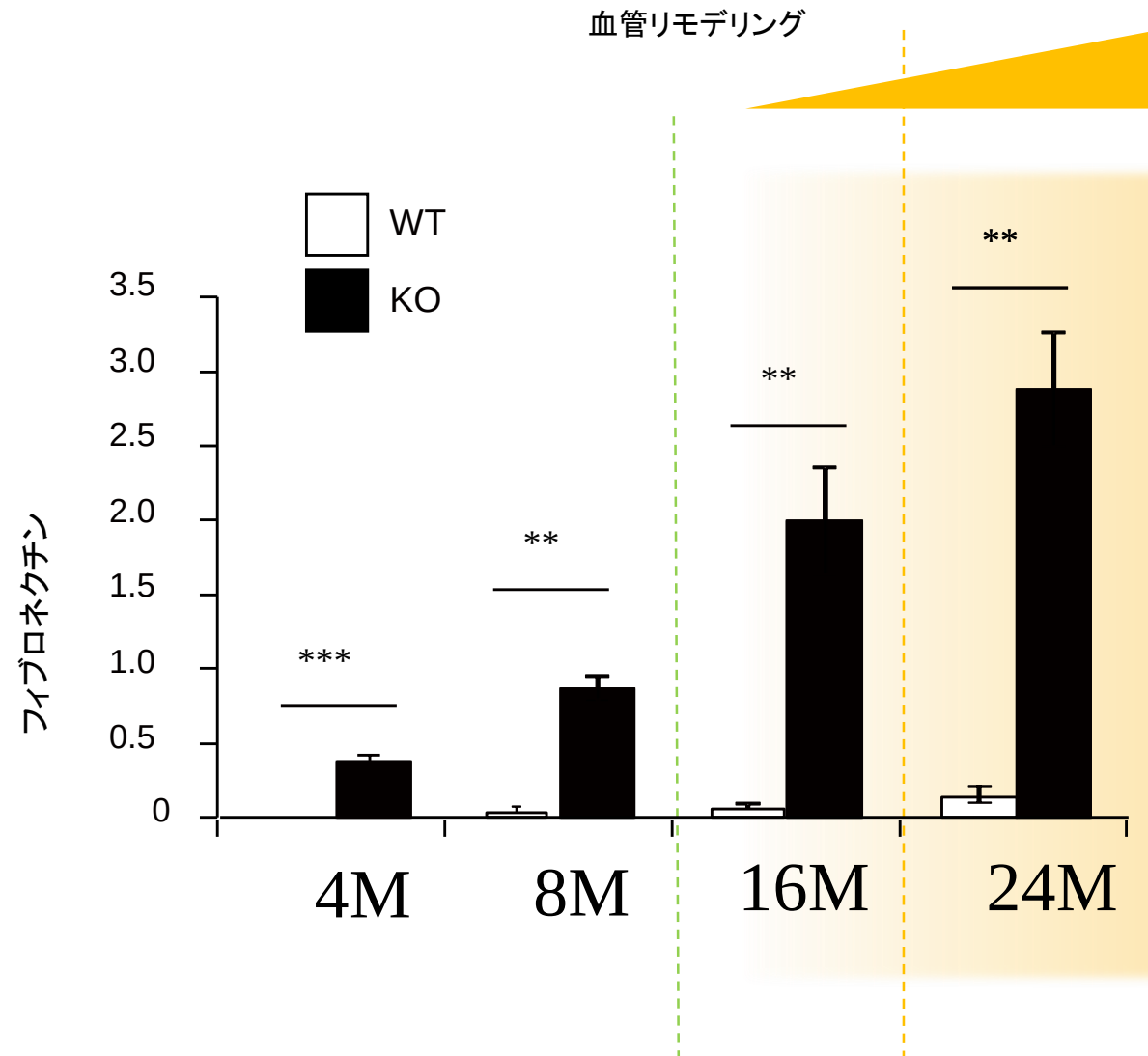


40.2% 細胞外マトリックス



Kato et al. JCI 2021

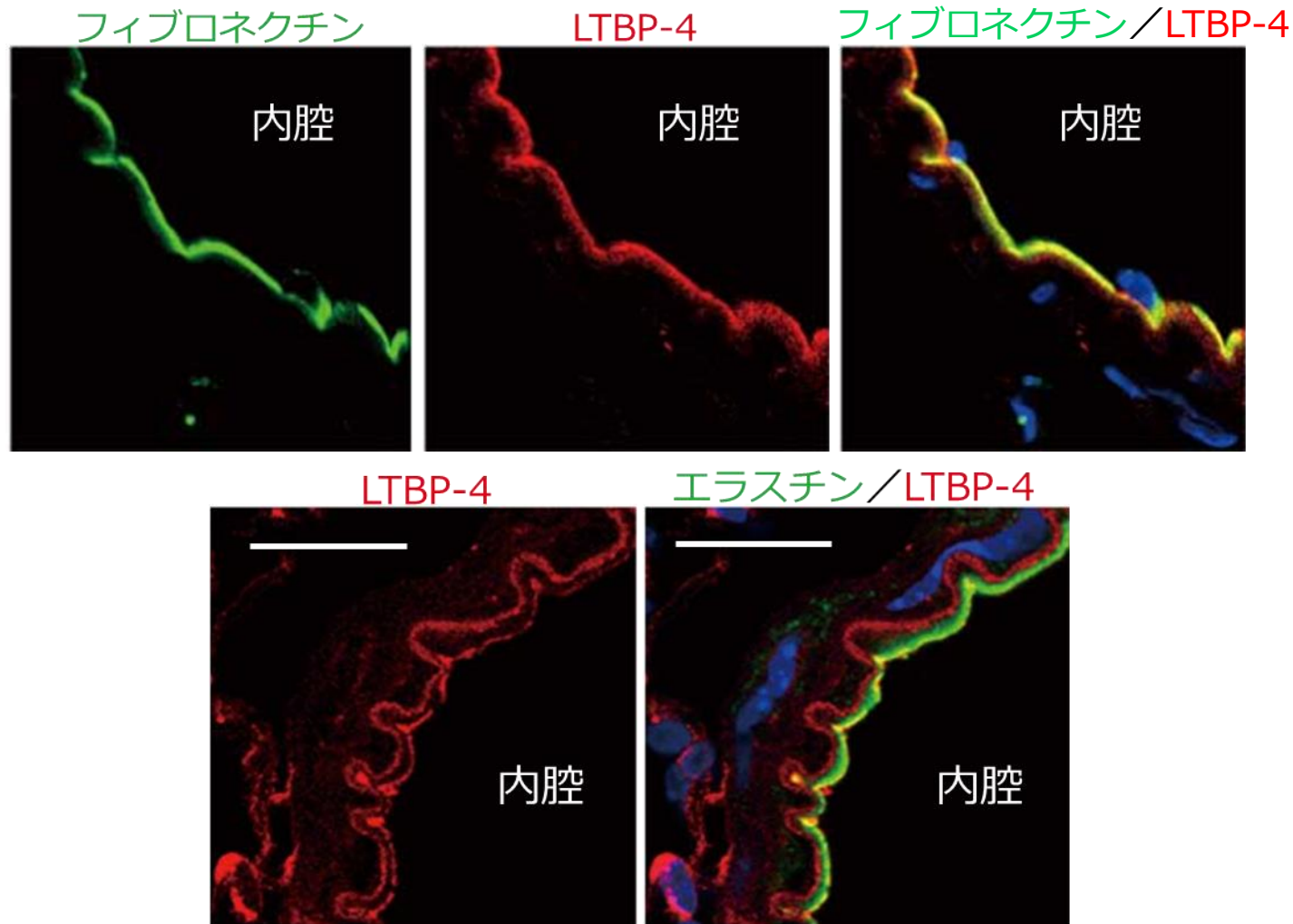
フィブロネクチンは**加齢**と共に蓄積



Kato et al. JCI 2021

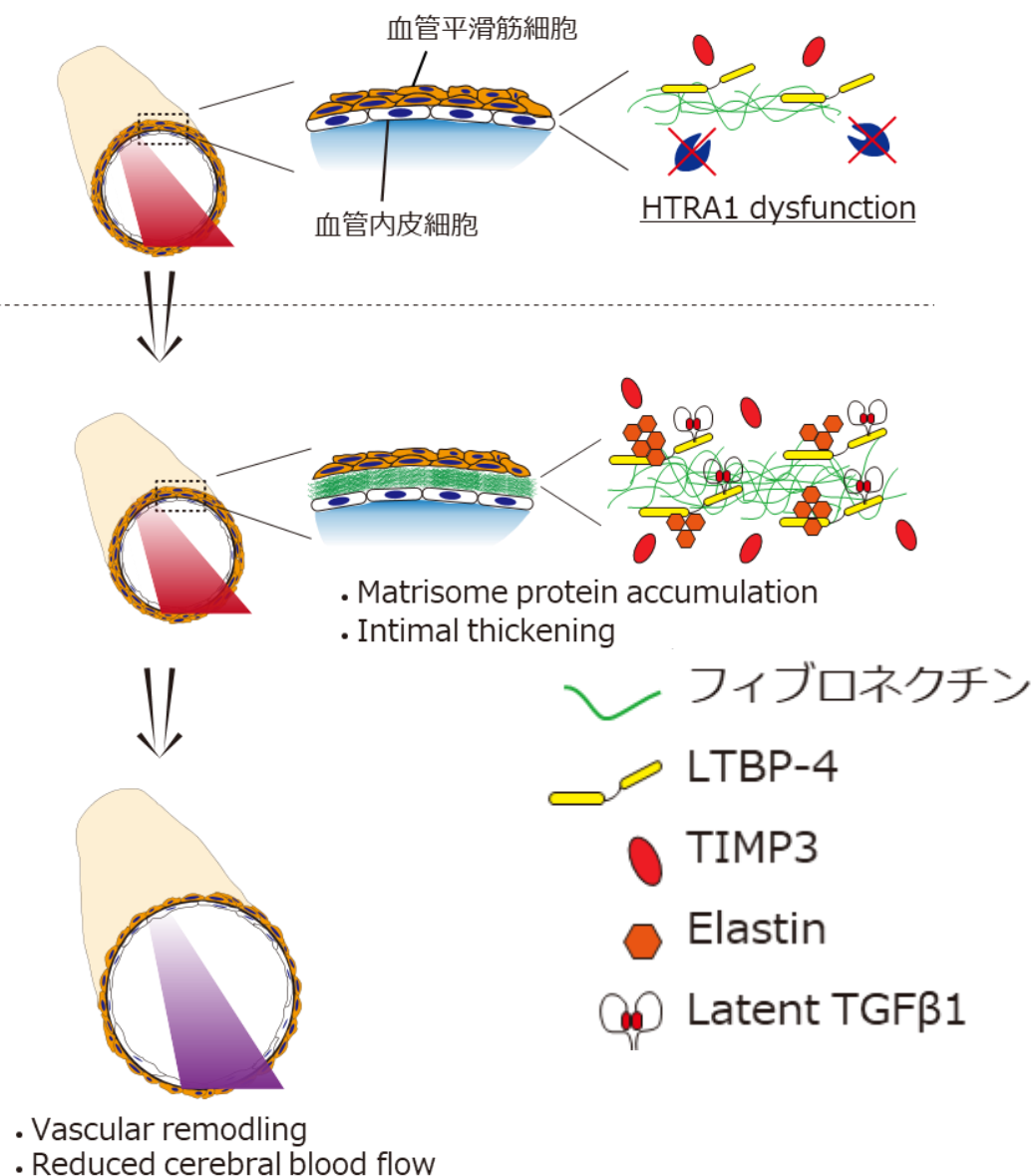
フィブロネクチンの内膜への蓄積

フィブロネクチンに
他のタンパク質が蓄積する



Kato et al. JCI 2021

CARASILの分子病態



加齢によるFibronectinの産生増加



HTRA1によるFibronectin分解不全



Fibronectinの内膜への蓄積



マトリソーム蛋白の内膜への蓄積



血管硬化

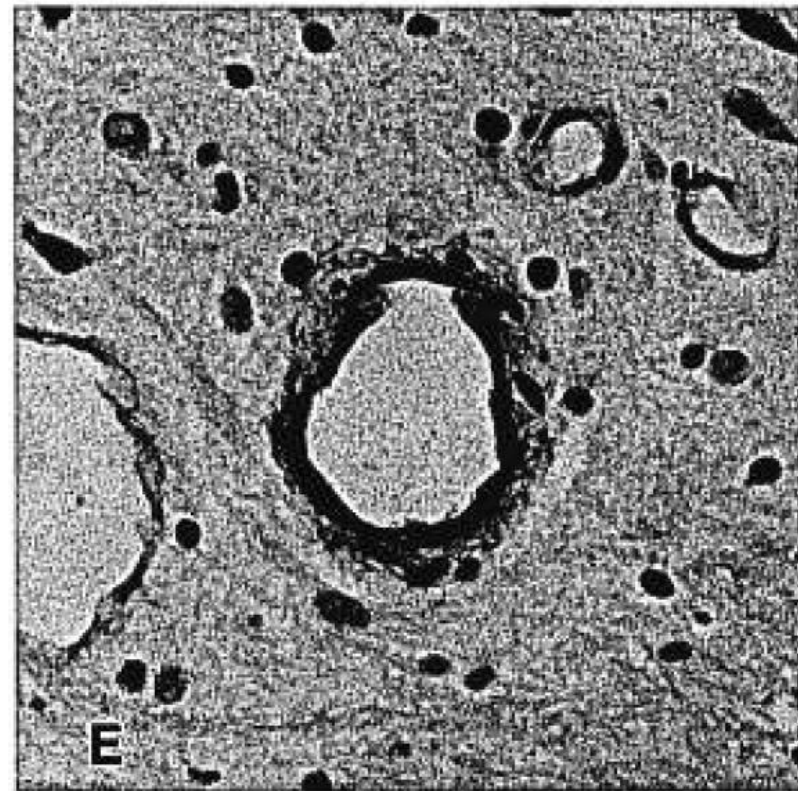
Kato et al. JCI 2021

加齢性脳小血管病での フィブロネクチンの蓄積

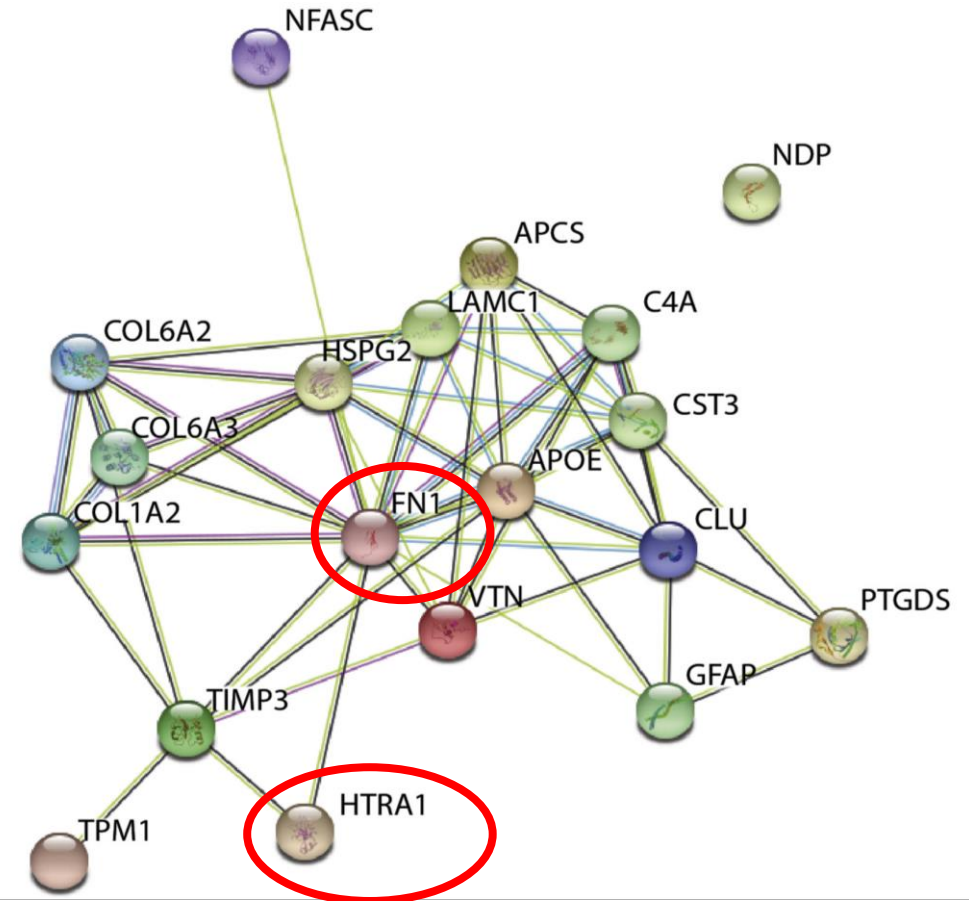
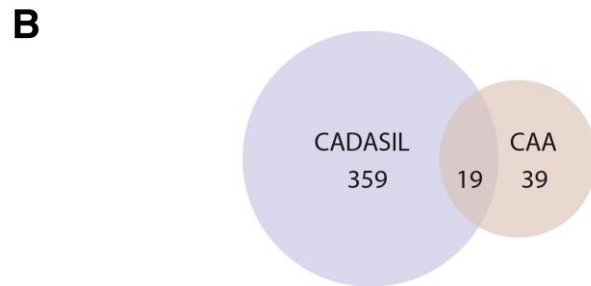
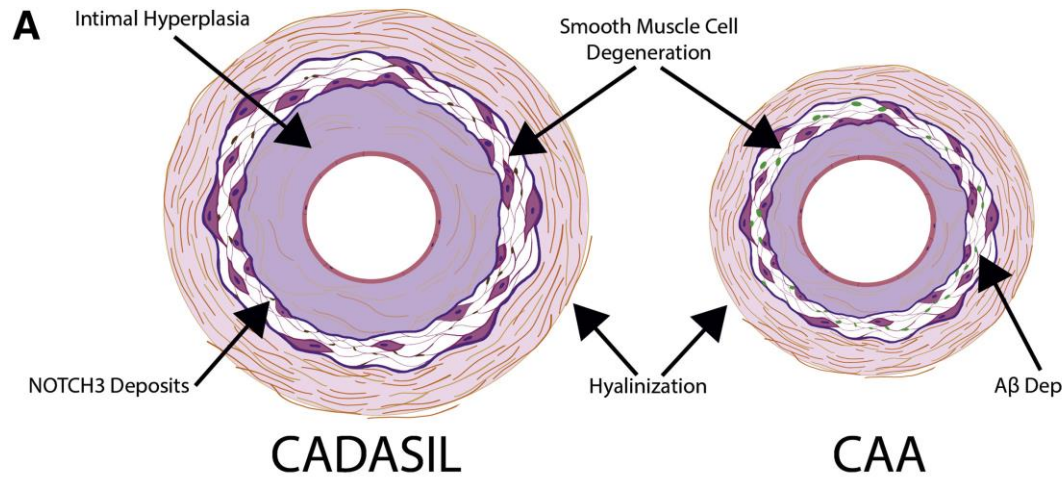
CARASIL



加齢性脳小血管病

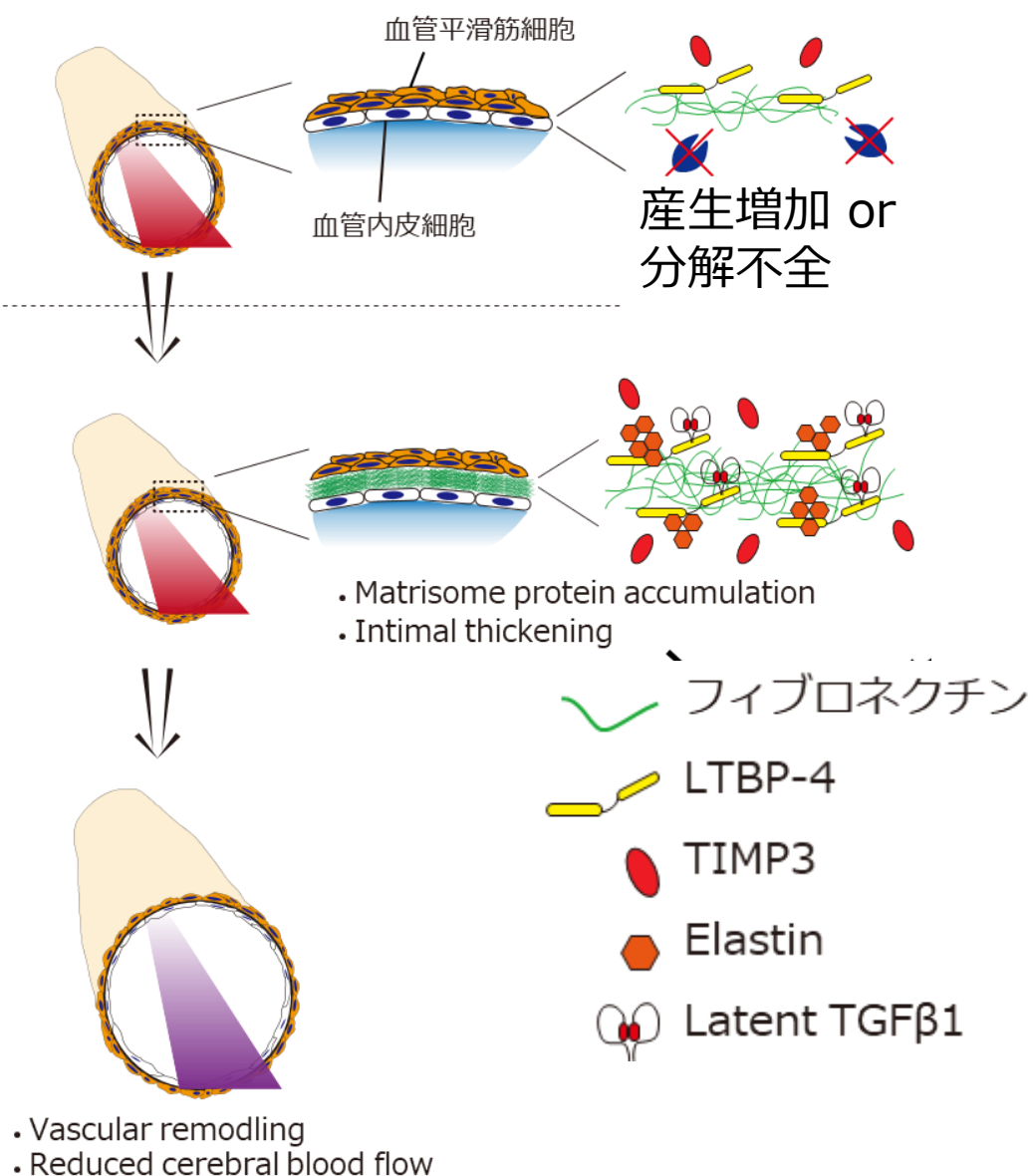


他の脳小血管病での フィブロネクチンの蓄積



CADASIL (最も多い遺伝性脳小血管病),
アミロイドアンギオパチー (**CAA**; 加齢性血管アミロイド蓄積症)

様々な疾患に共通する脳小血管効果原理



加齢によるFibronectinの産生増加

様々な要因によるFibronectin分解不全

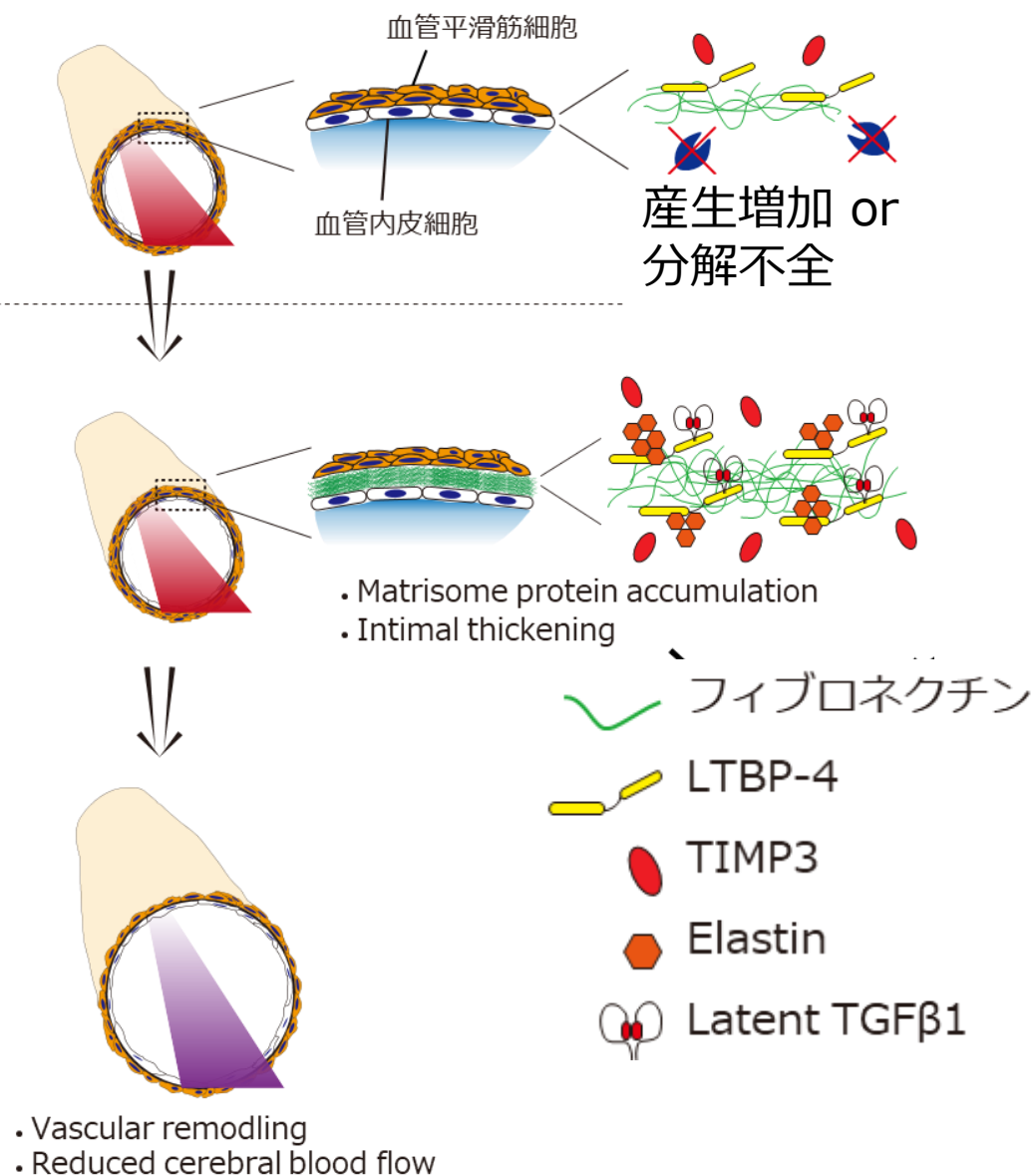
Fibronectinの蓄積

マトリソーム蛋白の蓄積

血管硬化

Kato et al. JCI 2021

様々な疾患に共通する治療薬



加齢による**Fibronectin**の産生増加



様々な要因による**Fibronectin**分解不全



Fibronectinの蓄積



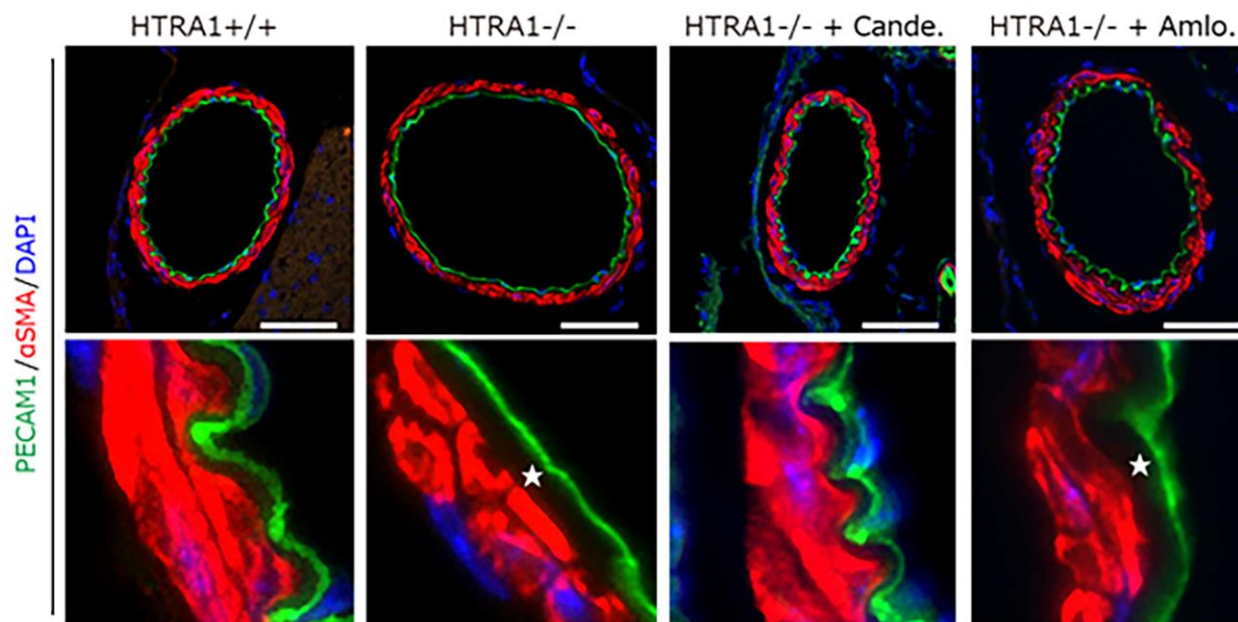
マトリソーム蛋白の蓄積



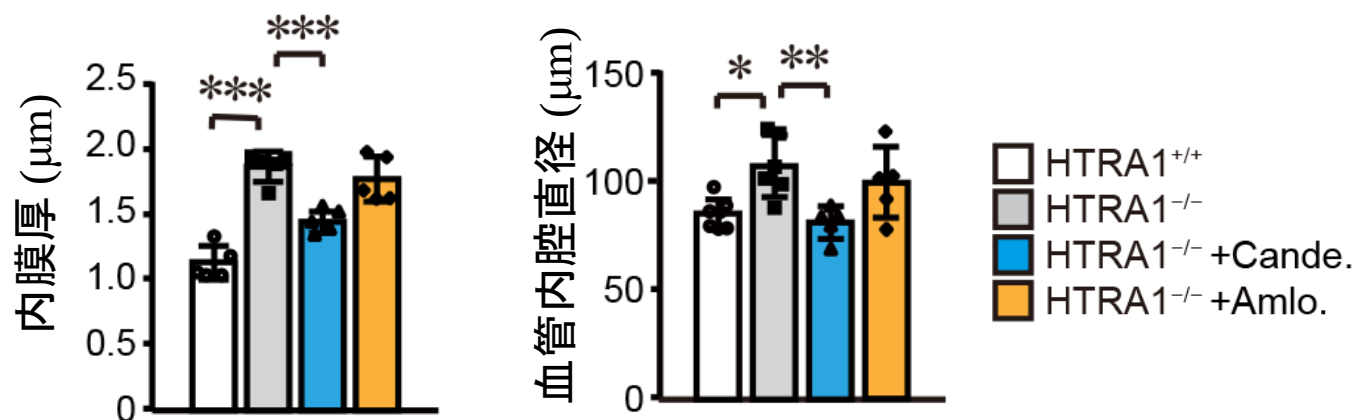
血管硬化

Kato et al. JCI 2021

カンデサルタンは内膜肥厚を強力に抑制

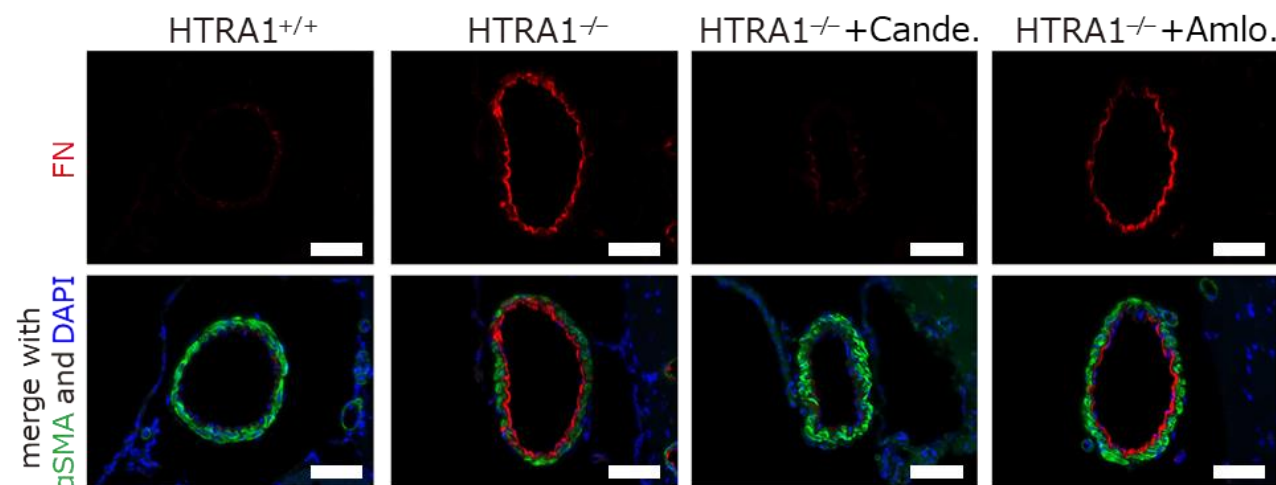


☆: HTRA1^{-/-}で生じる肥厚

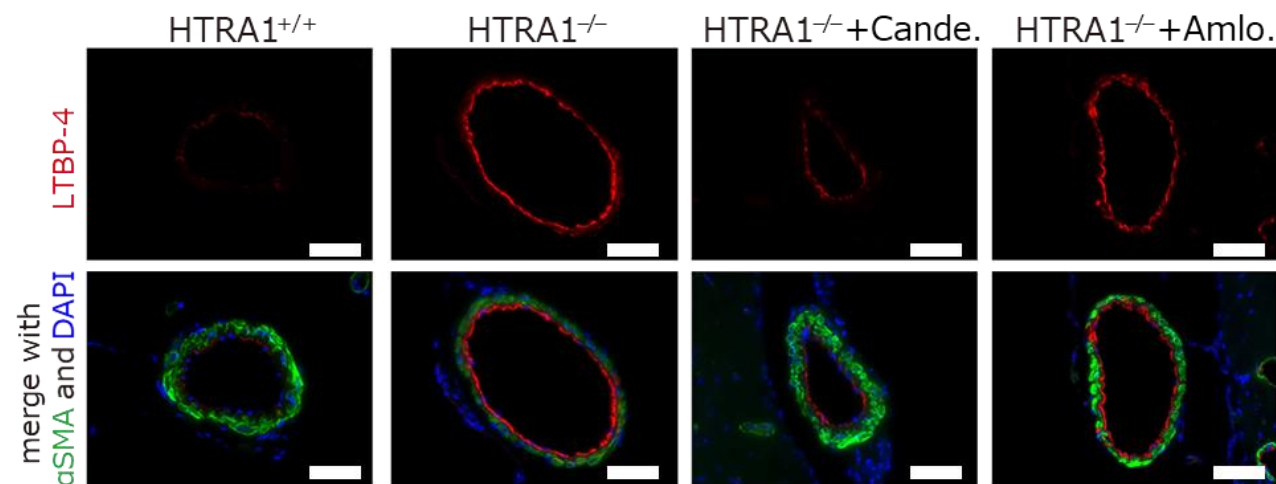
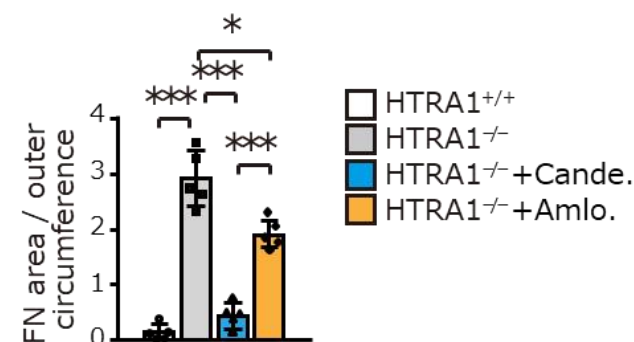


Kato et al. JCI 2021

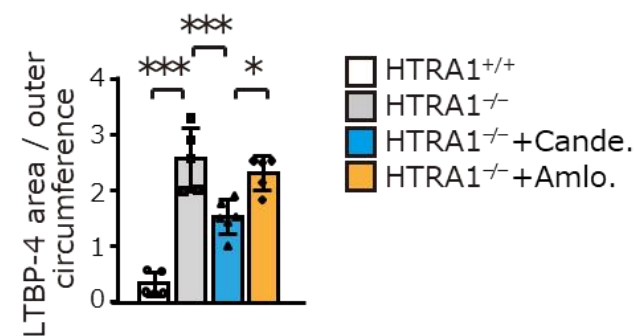
カンデサルタンは フィブロネクチンの蓄積を抑制



フィブロネクチン : FN

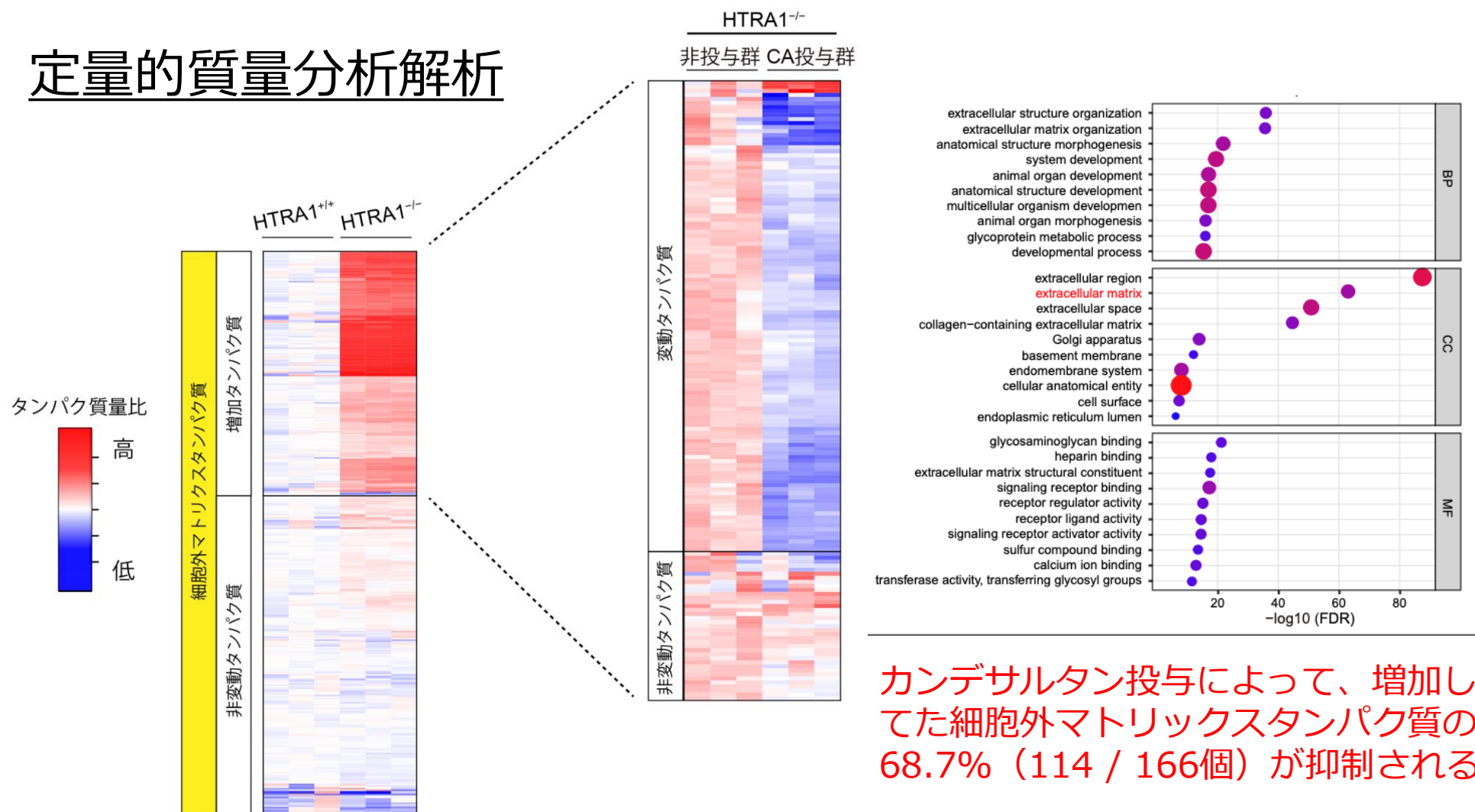


LTBP4

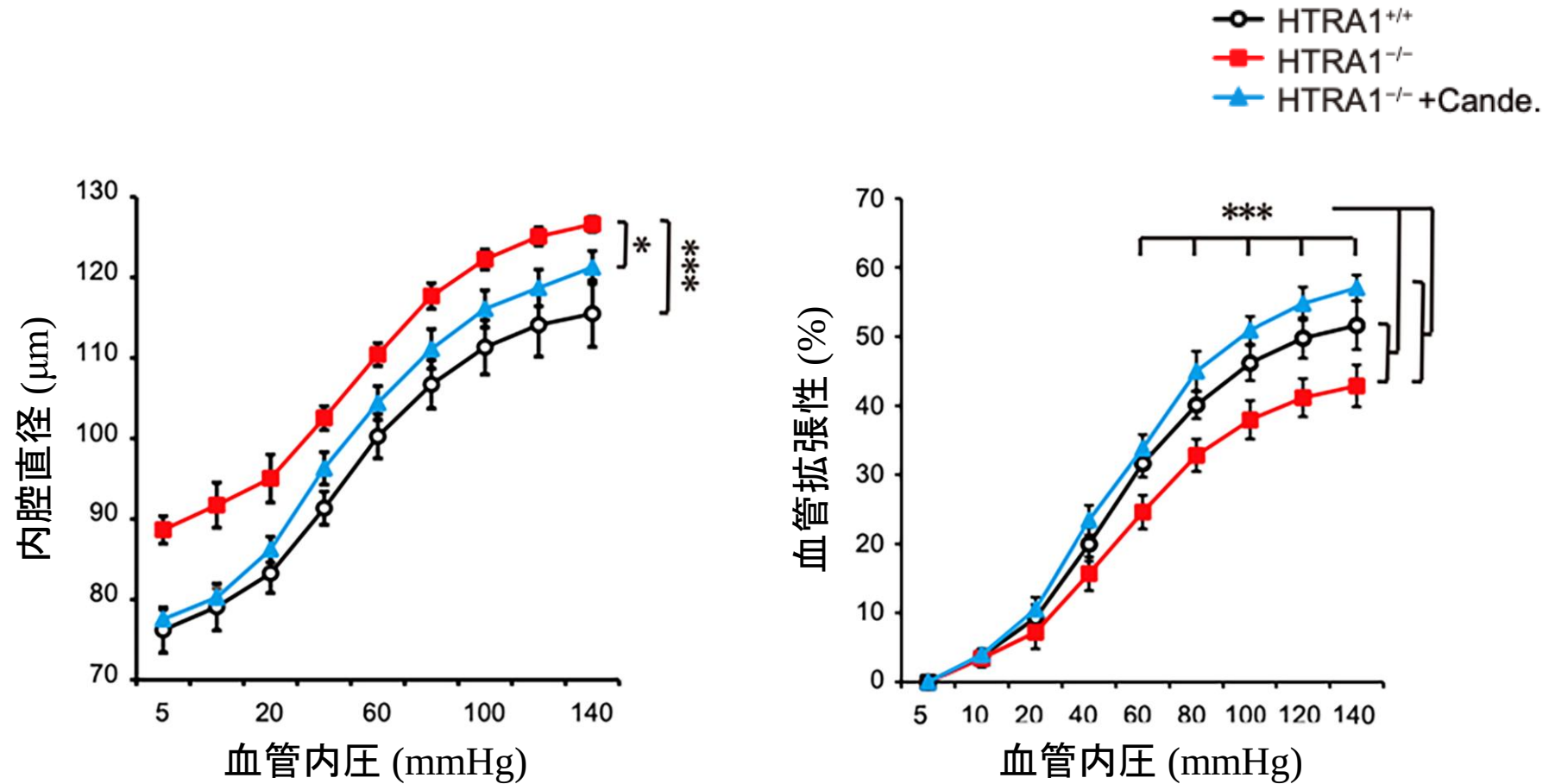


細胞外マトリックスを広範囲に改善

定量的質量分析解析

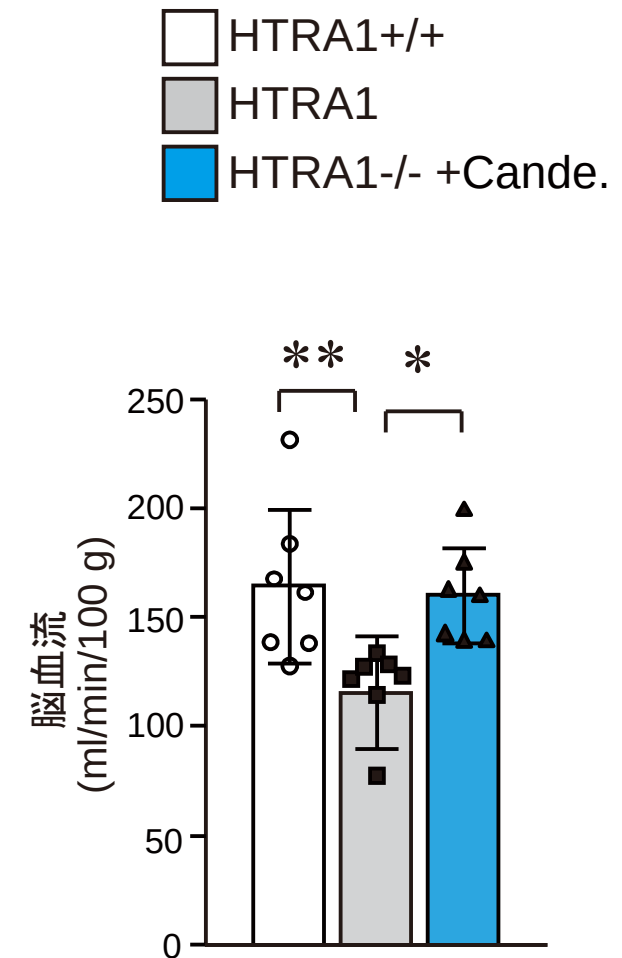
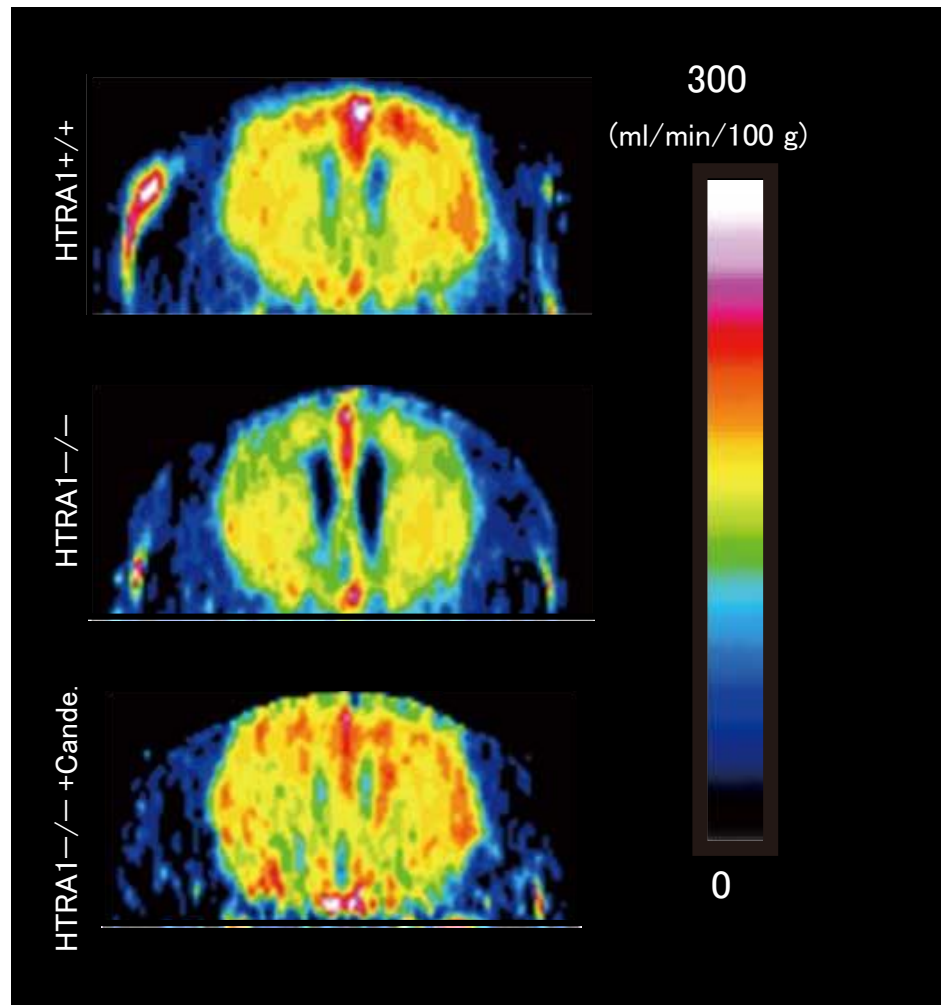


血管の硬化も改善



脳血管を生理的な条件下 (血管内圧下) で解析。血管径の低下、内圧に対する拡張性の改善

低下した脳血流量も改善

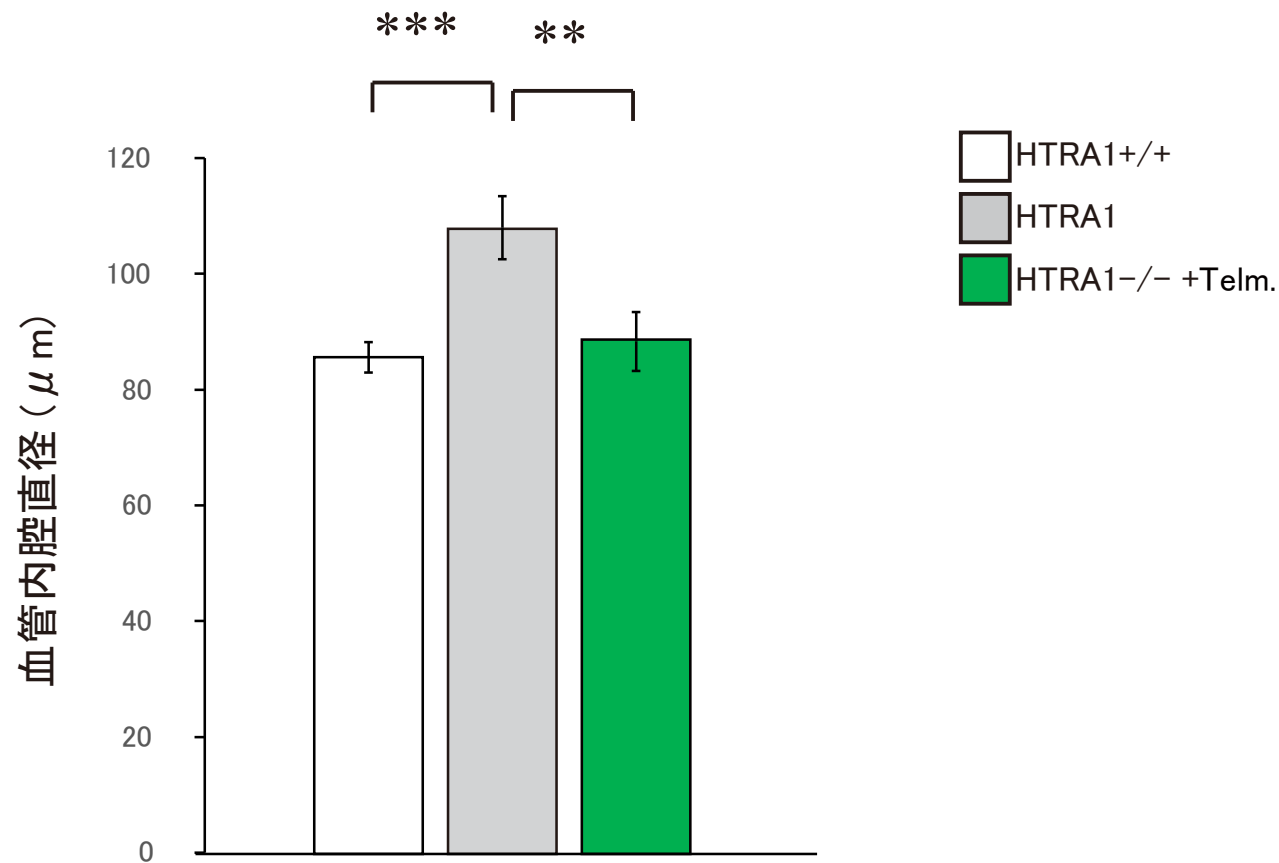


カンデサルタン経口投与は、HTRA1-/-マウスの脳血流量を改善

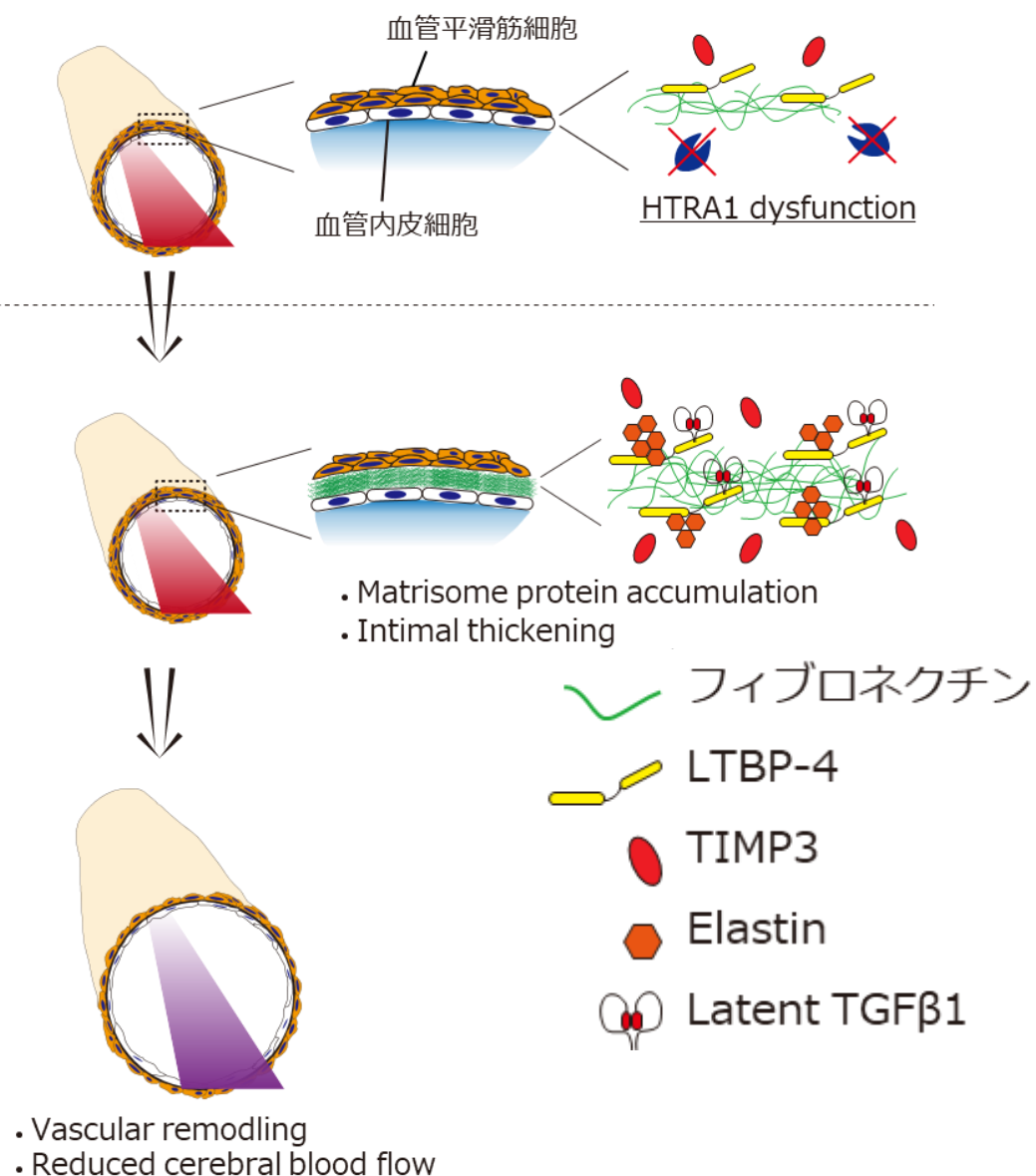
Kato et al. JCI 2021

他のATIR拮抗薬も効果を示す

テルミサルタン > アジルサルタン > > > ロサルタンで確認



CARASILの分子病態



加齢によるFibronectinの産生増加



HTRA1によるFibronectin分解不全



Fibronectinの内膜への蓄積



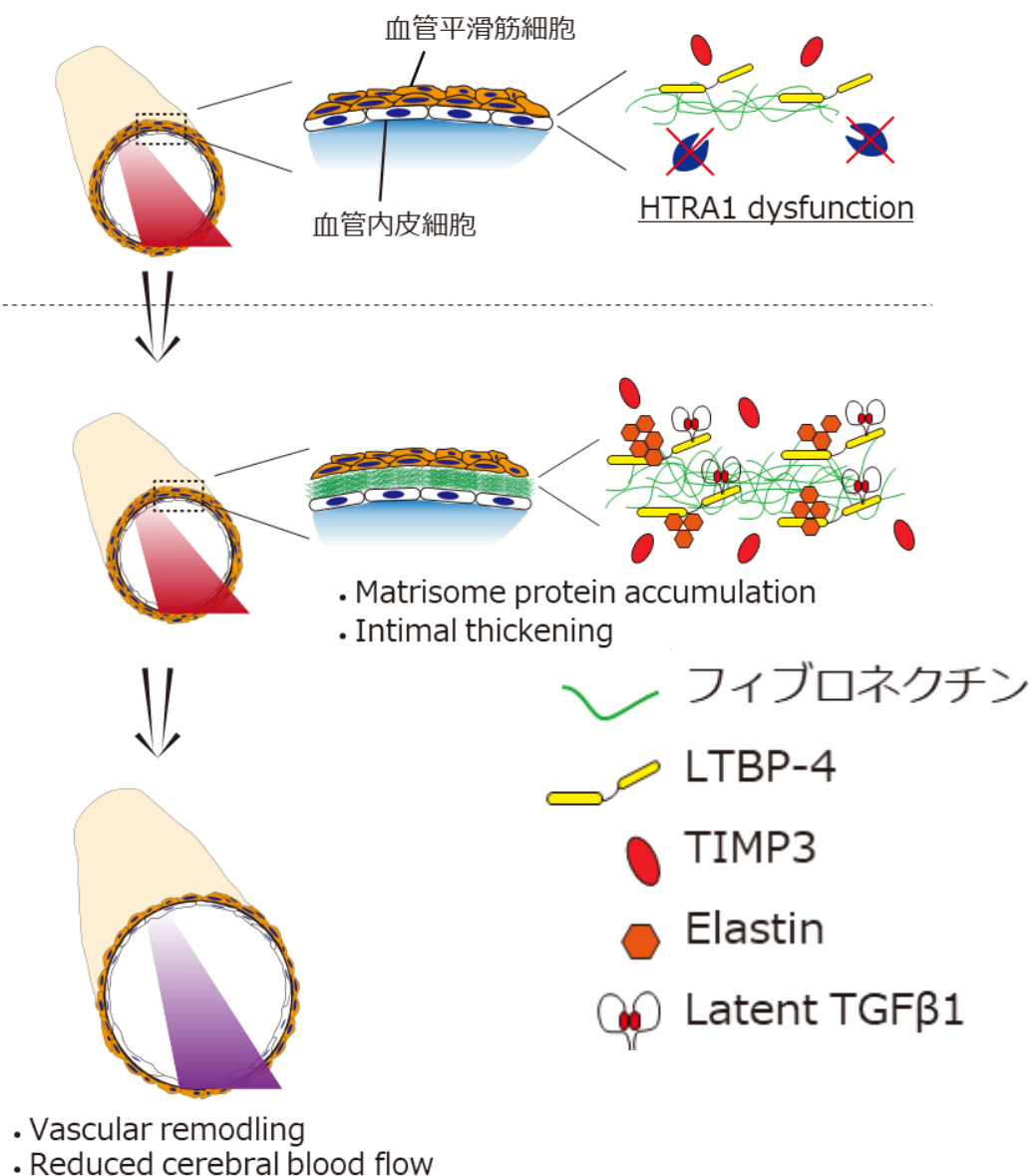
マトリソーム蛋白の内膜への蓄積



血管硬化

Kato et al. JCI 2021

カンデサルタンの作用部位



加齢によるFibronectinの産生増加



HTRA1によるFibronectin分解不全



Fibronectinの蓄積



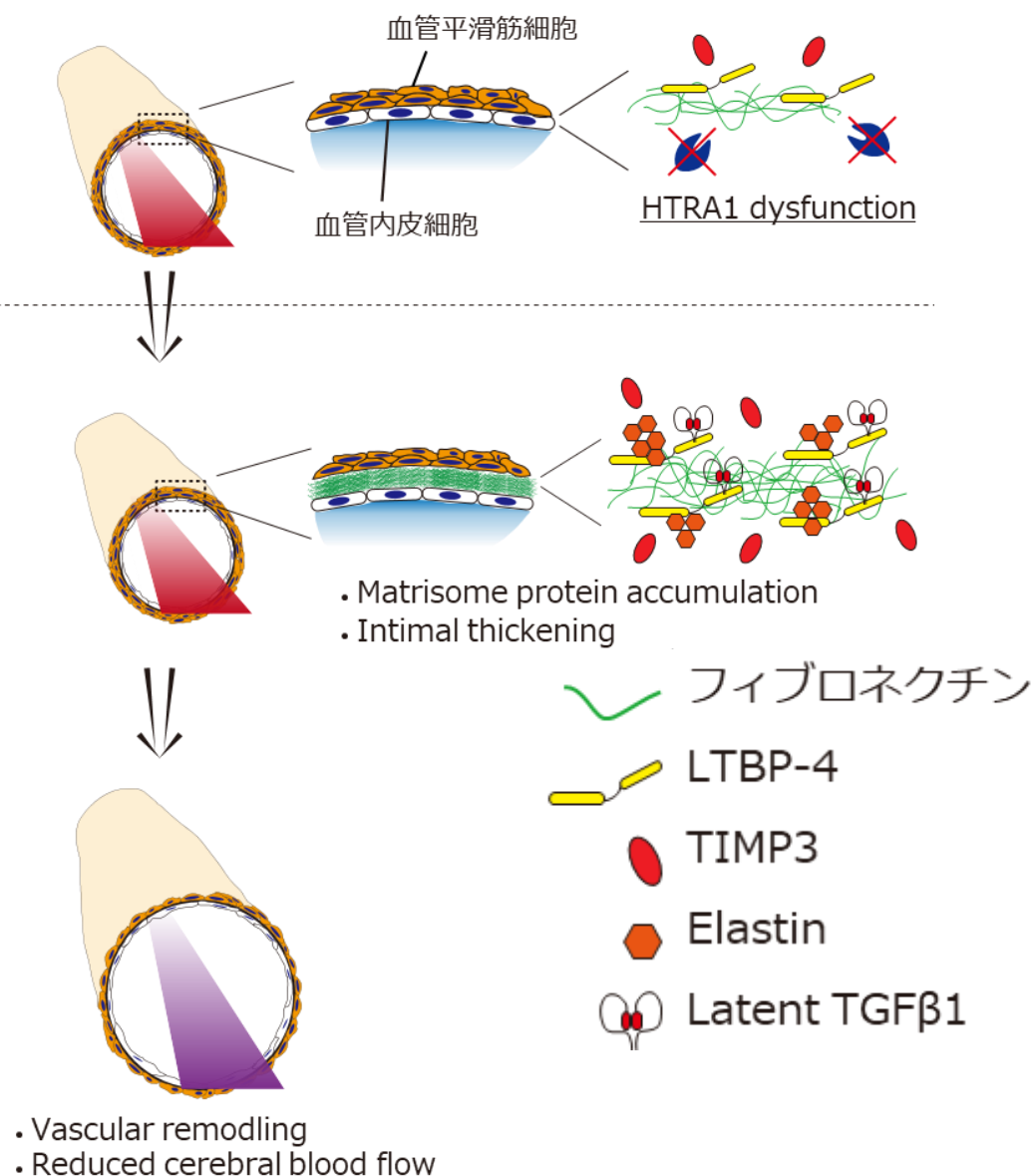
マトリソーム蛋白の蓄積



血管硬化

Kato et al. JCI 2021

様々な疾患に共通する原理



加齢による**Fibronectin**の産生増加

様々な要因によるFibronectin分解不全

Fibronectinの蓄積

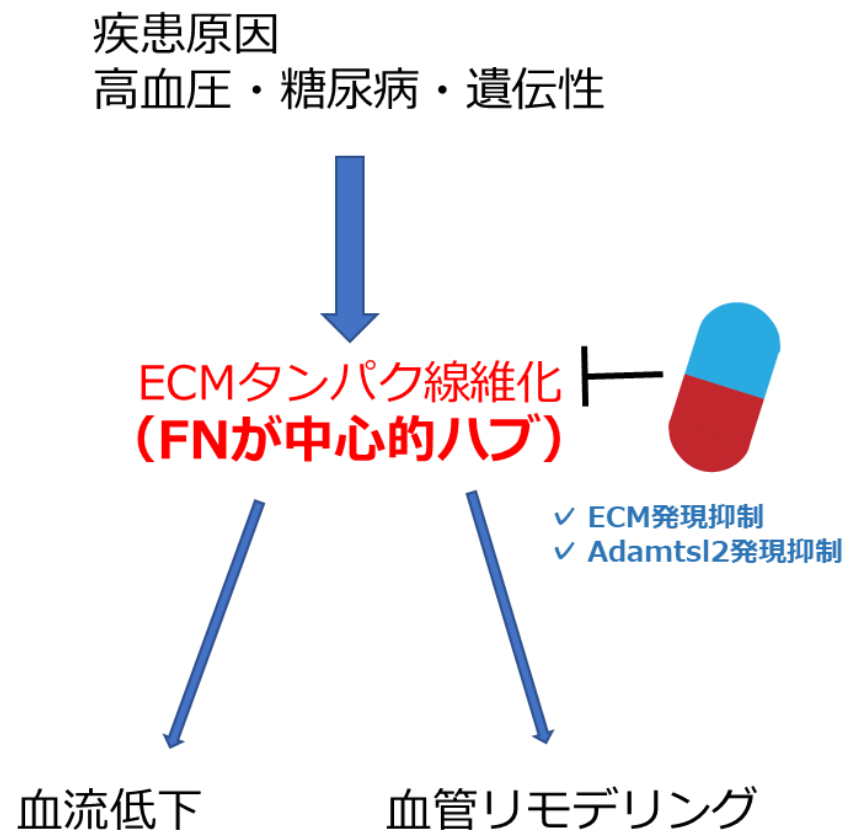
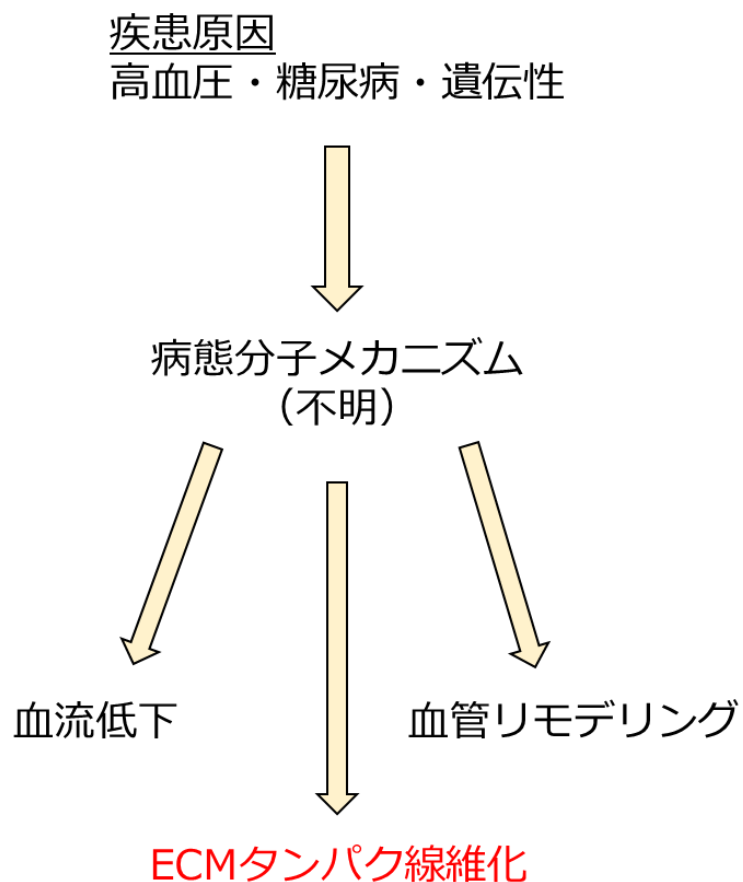
マトリソーム蛋白の蓄積

血管硬化

Kato et al. JCI 2021

線維化に対する包括的な効果

細胞外マトリックス:ECMの線維化と蓄積は、病態プロセスの上流にあり、このネットワークの中心は**フィブロネクチン**である。
この蓄積を防ぐことにより、脳小血管病の進行を抑制することが可能であることを示した。



本剤の優位性とポテンシャル

	本発明	降圧剤	抗血小板・抗凝固
構成	アンギオテンシンII I 型受容体拮抗薬 カンデサルタン	Ca拮抗薬 ACE 他のARB	クロピドクレル ワーファリン DOAC
得られる特性	血管硬化を直接抑制	ある程度の血管変化抑制が推定	脳梗塞を予防 血小板・フィブリン 血栓を抑制
適用分野	CARASIL, CADASIL 加齢性脳小血管病 アミロイドアンギオパチー 脳小血管の関連する神経変性疾患(アルツハイマー病)	高血圧	閉塞性の脳梗塞 心原性脳塞栓
懸念要因	なし 降圧作用に無関係の機序 新たな骨格の開発で、より有効な治療薬開発の可能性。	脳血流の低下	脳出血

技術移転活動の現状と計画

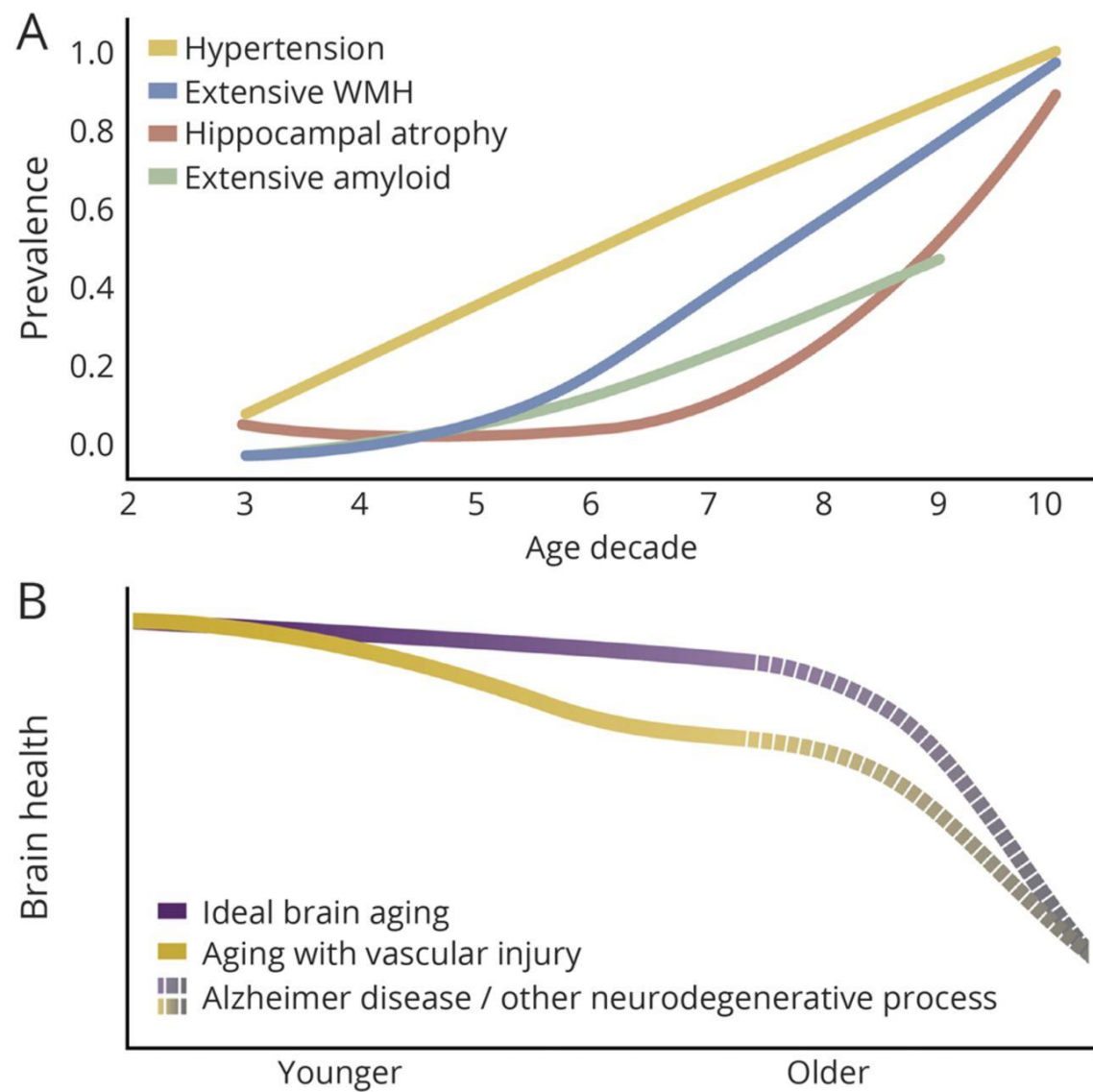
本開発品のポテンシャル

● 脳小血管の保護戦略は重要。

- アルツハイマー病へ関与
- 加齢性脳疾患の代表
 - 欧米では60歳以上の22%~96%。、アジア人、平均年齢70歳
 - 腎臓のCKDと同様に市場性高い。

● 細胞外マトリックス加齢性変化改善剤

- HTRA1と細胞外マトリックス因子は、加齢性脳小血管病の危険因。
- 経口剤で、忍容性も高く、かつ安価。医療経済面での効果も高い。



Ji Won Han et al. Neurology 2020;95:e2622-e2634

技術移転活動の現状と計画

想定するビジネスモデル

- 対象疾患
 - 遺伝性脳小血管病
 - HTRA1、CADASIL
 - 加齢性脳小血管病
 - アミロイドアンギオパチー
 - アルツハイマー病
- 副次的な開発産物
 - 加齢性脳小血管病の提唱
 - 市場の開拓
 - 脳小血管加齢研究
 - 降圧作用によらない抗老化

実用化に向けた活動

- **降圧作用を無くした**、より安全性、効果の高い、抗血管老化剤の開発
- 保有している **AT1R拮抗薬シーズ**の抗脳小血管老化薬効評価
 - 降圧作用を問わない
 - 中枢移行性も問わない
- **企業治験**の共同推進

本技術に関する知的財産権

支援形態：＜PCT出願 新規申請＞

申請番号：S2020-0178-N0

発明の名称：脳小血管病の予防又は治療用医薬組成物

発明者：小野寺 理

他1名

出願人：国立大学法人新潟大学

出願番号：特願2020-084683

お問い合わせ先

新潟大学地域創生推進機構

TEL 025-262-7554

FAX 025-262-7513

e-mail; onestop@adm.niigata-u.ac.jp