

# アルツハイマーの治療法を探索 アミロイドβ研究のフロントランナー

2023年5月、「時の人」となった金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学の小野賢二郎教授。アルツハイマー治療薬として注目される「レカネマブ」の作用機序の一端を解明したのである。

同年8月に発刊された羊土社実験医学増刊「いま新薬で加速する神経変性疾患研究」の編者も務め、いまやアミロイドβ研究の第一人者。

脳神経疾患の診療や研究に打ち込む傍ら、後進育成にも力を注ぐ。



認知症、パーキンソン病、  
脳卒中を三本柱に

金沢大学脳神経内科学教室の初

2023年5月4日（米国東部時間）、国際学術誌『Nano Letters』のオンライン版に掲載された論文「高速原子間力顕微鏡で観察したアミロイドβプロトフィブリルの構造ダイナミクスと抗アミロイドβ抗体の作用」は、アルツハイマー病の研究者たちを驚嘆させ、あるいは歓喜させたことだろう。金沢大学脳神経内科学の小野賢二郎教授、ナノ生命科学研究所の中山隆宏准教授らが、アルツハイマー病の発症原因と考えられているアミロイドβタンパク質の凝集体に抗アミロイドβ抗体レカネマブが結合する様子を、高速原子間力顕微鏡で捉えることに世界で初めて成功した。小野教授がアミロイドβ研究分野のフロントランナーに躍り出た瞬間である。

アルツハイマー病治療薬の  
作用機序に迫る

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学  
教授

## 小野 賢二郎

*Ono Kenjiro*



のまま。人生で一番つらかった時期」と当時を振り返る。大学院課程は残すところ半年と、切羽詰まったところ、内木先生から「アミロイドβ線維を分解・不安定化する物質の探索」という課題を与えられ、不眠不休の研究の末、論文アクセプトに達する。

「学位を得たい一心で取り組んだ研究で道が拓けた。神経変性疾患のタンパク質凝集に関わる研究が私の最大の武器になったのです」

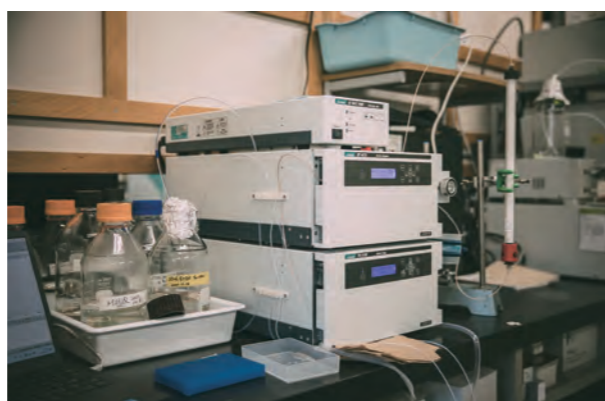
### タンパク質凝集との出会い、研究進展へ

小野教授が金沢大学の脳神経内科に入局したのは、高齢化社会に突入した日本が21世紀を「脳の世紀」と呼びはじめた時期。大学院課程に在籍していたものの、研究に着手できずにいた。そんな時、福井大学の内木宏延教授のところでアミロイドβ研究を行う打診話があり、「学位が取れるなら」と福井大学へ。

しかし、そこでも「鳴かず飛ばずのまま。人生で一番つらかった時期」と当時を振り返る。大学院課程は残すところ半年と、切羽詰まったところ、内木先生から「アミロイドβ線維を分解・不安定化する物質の探索」という課題を与えられ、不眠不休の研究の末、論文アクセプトに達する。

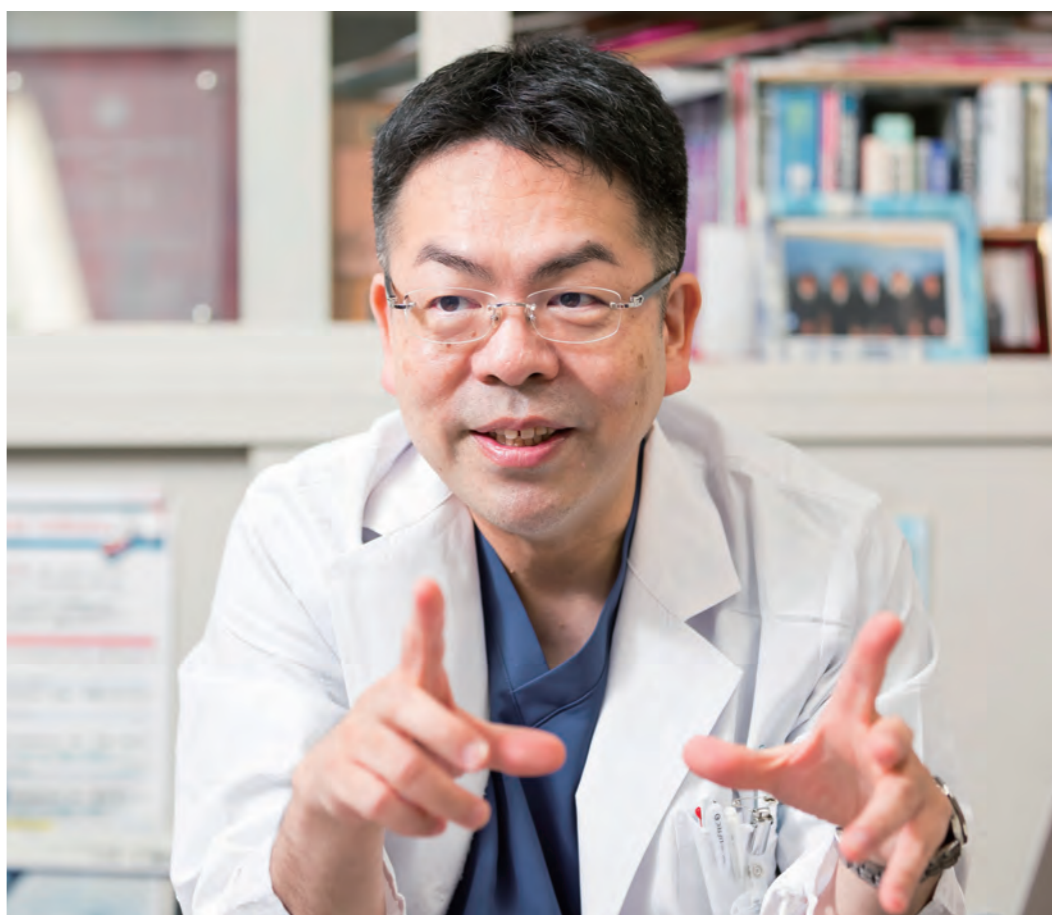
「学位を得たい一心で取り組んだ研究で道が拓けた。神経変性疾患のタンパク質凝集に関わる研究が私の最大の武器になったのです」

アルツハイマー病は認知症疾患の中で最も頻度が高く、今日の超高齢社会と切り離すことのできない疾患である。その要因とされているアミロイドβ、タウタンパク質などのうち、アミロイドβの研究が先行している。アミロイドβモノマー（重合体を形成する最小単位の分子）は凝集し、オリゴマー、プロトフィブリル、成熟線維へと成長し、タウと共に脳内で神経機能障害を引き起こす。これまで、線維化したアミロイドβが強い神経毒性を発すると考えられていたが、近年、アミロイドβの早期・中間の凝集体であるオリゴマーやプロトフィブリルこそが強い毒性を持つとする説が浮上する。



代、高守正治教授は免疫性神経疾患、とくに重症筋無力症の権威である。第二代の山田正仁教授は、アミロイドβシスやプリオン病の専門家として知られる。

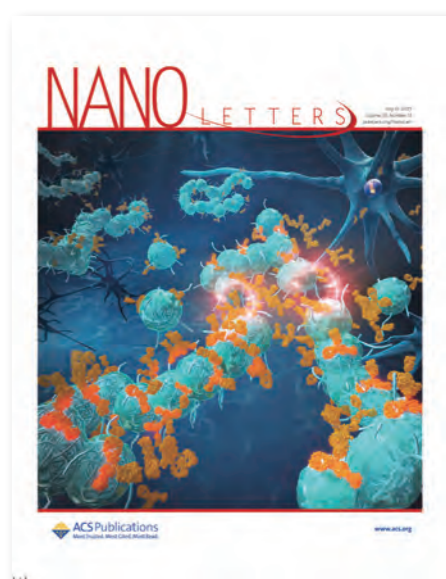
第三代を務める小野賢二郎教授は、高守教授時代に入局し、昭和大学において卒後19年という異例



の若さで脳神経内科学教授に就き、約6年ぶり、2021年10月、金沢大学に戻ってきた。アルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性疾患を専門とし、特に、アミロイドβ研究は20年以上におよぶ。

「金沢大学の脳神経内科は、臨床、基礎研究、教育、地域コホートの掛け合わせができる、全国的にもオリジナリティのある教室です。特に、認知症研究は世界的なレベルだと思います」と教授は胸を張る。

たとえば、能登半島の七尾市にある中島町で行われてきた認知症コホート研究は篠原もえ子准教授らが2006年に立ち上げ、約2,500人の高齢者を主な対象としてシステムを整えてきた。関連病院との連携により、臨床情報や試料収集に加え、モバイルMRIによる画像の蓄積もできるようになっている。また、中島町における認知症コホートに関連する教育活動として「認プロ（北陸認知症プロフェッションナル



医養成プラン」がある。「がんプロ（がんプロフェッションナル養成基盤推進プラン）」の認知症バージョンであり、日本で初めての試みだ。

一方、北陸ではパーキンソン病の診療・研究が立ち遅れていること、また、金沢大学附属病院に脳卒中センターが開設され、小野教授が副センター長に就いたことから、パーキンソン病と脳卒中の診療にも力を入れていく。

「脳卒中センターができたことで、脳神経外科と脳神経内科との連携を強めていくこととなります。センター長である脳神経外科の中田光俊教授は高校時代の先輩。昔から親しくさせていただいています。当科に

授らとアミロイドβが凝集する様子  
を捉えることに成功している。

ちなみに、高速原子間力顕微鏡は、  
レコードプレーヤーの針がレコード  
盤の表面をなぞるように、探針と試  
料表面の原子間に働く力を検出して  
画像を得る原子間力顕微鏡の一種。

教授らはまた、フラボノールの一  
種であるミリセチンが、アミロイド  
βの凝集を抑制する様子を撮影、実  
際の臨床試験においても認知症予防  
に効果を発揮できる可能性があるこ  
とも示した。2019年には、アミ  
ロイドβの凝集体の中でもプロト  
フィブリルの神経毒性が特に強く、  
プロトフィブリルが神経細胞の膜上  
で活性酸素や脂質過酸化などを増加  
させ、神経毒性を及ぼす機序も証明  
している。

### レカネマブの 凝集体に対する制御を撮影

以上のようなアミロイドβ研究の  
積み重ねが、本記事冒頭で記した「ア  
ルツハイマー病の新規治療薬レカネ  
マブの作用機序の一端を解明」とい

せることも明らかにしている。これ  
らの知見は将来、アルツハイマー病  
を中心とする神経変性疾患の新たな  
治療薬の開発に繋がることが期待さ  
れる。

### もう一度、 世界を湧かせたい

小野教授は、折りにつけ、慶應義  
塾大学神経内科の中原仁教授や東京  
慈恵会医科大学脳神経内科の井口保  
之教授を始め、東京在住時代に親交  
を結んだ教授たちを招いている。

「分野のトップリーダーに来ても  
らい、医局員にはセミナー、3、4  
年生には授業をしてもらっていま  
す。優れた研究をしている先生たち  
はプレゼンテーションも巧み。医局  
員はもちろん、学生たちも熱心に講  
義を受け、良い質問も出る。こうし  
た働きかけが功を奏したのか、私が  
赴任する前の3年間、脳神経内科へ  
の入局者はゼロでしたが、今年3  
名入りました。6年生の実習も、定  
員が埋まりました」

教授の理想とする医局は「和気

藹々」と言う。競い合うのではな  
く、助け合うことを良しとし、医局  
員たちとは仲間として接する。

「若いということは、私以上の可  
能性を秘めているということ。です  
から、私は彼らをリスベクトする姿  
勢を大切にしています。また、一生  
懸命にやっている人に、私は決して  
頑張れ、とは言いません。駆け出し  
のころのつらい経験が私にはあるか  
らです。初心忘るべからず、です」。

一方、研究者として、アミロイド  
β研究で一躍、先頭に躍り出たから  
には、立ち止まるわけにはいかない。  
「共同研究先である企業のかたか  
ら、20年を越える先生のアミロイド  
β研究を、他の方々がなかなか追  
越すことはできません、と言っ  
ただきました。もう走り続けるしか  
ない、ということ。そして、い  
ま一度、世界をアツと言わせたい」



う快挙へ繋がった。

レカネマブを米国バイオジェンと  
共同開発したエーザイは今年1月、  
厚生労働省に承認申請を行ったと発  
表し、9月にも本邦初のアルツハイ  
マー病の根治薬として承認される状  
況である。レカネマブは早期アルツ  
ハイマー病患者を対象とし、症状の  
悪化を27%抑制するとされる。アミ  
ロイドβを脳内から除去する効果が  
あるという。

これまで、アミロイドβの個々の  
凝集体分子種の構造と動態を分析す  
ることができなかったのは、その凝  
集過程において、オリゴマーやプロ  
トフィブリルといった様々な形状の  
凝集体分子種が共存しているため  
だ。教授らは、高速原子間力顕微鏡  
を用いてアミロイドβを1分子レベ  
ルで観察、プロトフィブリルを多数  
のレカネマブが囲み、「天ぶらの衣  
のように」結合する様子をリアルタ  
イムで捉えたのである。

さらに、レカネマブがオリゴマー  
にも結合し、さらなる凝集を抑える  
こと、並びに、レカネマブがプロト  
フィブリルやオリゴマーに結合する  
ことで、神経細胞への毒性を軽減さ

## Profile

### 小野 賢二郎 (おの けんじろう)

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学  
教授

#### 【略歴】

- 1997年 3月 昭和大学医学部 卒業
- 2002年 9月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程 修了
- 2003年 4月 金沢西病院脳神経センター神経内科 医長
- 2005年 6月 金沢大学医学部附属病院神経内科 助手
- 2007年 4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)神経学教室 博士研究員
- 2011年 4月 金沢大学附属病院神経内科 講師(医局長)
- 2015年 7月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 教授
- 2021年10月 金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 教授  
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 客員教授
- 2022年10月 琉球大学医学部顎顔面口腔再建学 客員教授
- 2023年 2月 東京慈恵会医科大学脳神経内科学 客員教授
- 2023年 4月 慶應義塾大学医学部神経内科学 客員教授  
富山大学学術研究部医学系脳神経内科学 客員教授  
金沢医科大学脳神経内科学 客員教授  
福岡大学医学部脳神経内科学 客員教授  
藤田医科大学脳神経内科学 客員教授

