

## 水を制すものは脳を制す

### ～世界初の水チャンネル蛋白・アクアポリン4促進化合物を開発～

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターの五十嵐博中教授らの研究グループは、世界初の低分子アクアポリン4機能促進化合物 TGN-073 の開発に成功し、この化合物を投与することによって、脳に蓄積する老廃物を排出する働きをするための、「脳の水はけ」を改善することを MRI により証明しました。

本研究の成果は、Neuroreport（オンライン版）に掲載されました。

※同誌印刷版は平成 30 年 6 月 13 日に発行されます。

#### 【成果のポイント】

- 脳に溜まった排泄物の除去を促進することで脳疾患を改善する全く新しいメカニズムに基づいた薬剤候補を開発。
- 脳に豊富に存在する水チャンネル・アクアポリン4の機能を促進することにより脳の「水はけ」を改善。
- アルツハイマー病、パーキンソン病など脳に異常蛋白が蓄積する疾患や、生命を脅かす脳のむくみ（脳浮腫）への新たな治療法開発が期待できる。

#### 【成果の概要】

脳の約 80%は水から成っています。水に富んだ組織である脳は、多くの機能が水の動きや代謝で支えられています。脳における水の重要な機能の一つは、脳の活動の結果生じる脳内の「ゴミ」である各種の老廃物を脳の外に排出することです。一方、脳の疾患には老化や遺伝子的な背景に伴い、脳内に蓄積するこれらの「ゴミ」が原因となり引き起こされると考えられるアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患がありますが、この「ゴミ」の排出をターゲットとした治療法や薬剤の開発は進んでいません。その原因の一つに生体でありのままに水の動きを見る方法がなかった事が挙げられます。

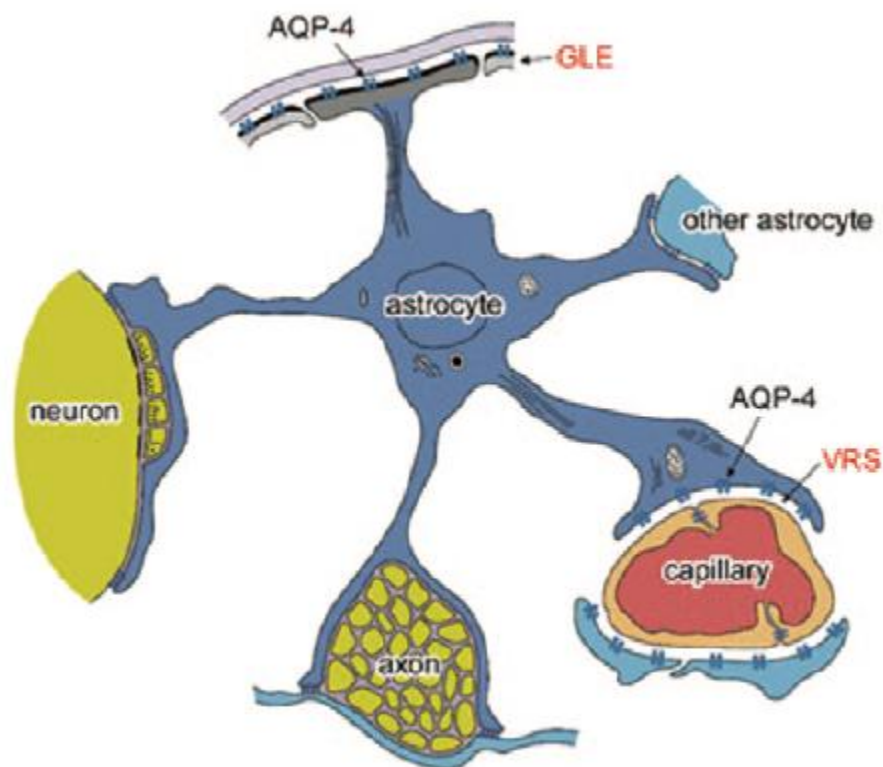
脳研究所・統合脳機能研究センターは、脳における水の動きの評価法開発と水チャンネル蛋白・アクアポリン4の働きの解明を研究プロジェクトとして進め、脳内の水分子動態を生きたまま可視化する MRI 撮像法である JJVCE 法を開発し、アクアポリン4欠失遺伝子改変マウスおよびヒトアルツハイマー病モデルマウスにおいて脳内の水の動きが滞っており、これがアルツハイマー病の原因の一つと考えられている脳の「ゴミ」である異常蛋白・アミロイドβの蓄積に関わっていることを解明しました。更に MRI で開発された手法をポジトロン CT (PET) に応用しヒトのアルツハイマー病症例においても脳脊髄液の排出不全が認められることを明らかにしました。



この知見を治療に活かすために、アクアポリン4の機能を促進させる薬剤の開発に着手し、今回、世界初の低分子アクアポリン4機能促進化合物 TGN-073 の開発に成功し、この化合物を投与することにより生体マウス脳の「水はけ」を改善することを JJVCPE 法により証明しました。

## 【今後の展開】

脳にはアルツハイマー病、パーキンソン病など脳に異常蛋白が蓄積する疾患や、脳梗塞や脳腫瘍に生ずる生命を脅かす可能性のある脳のむくみ（脳浮腫）など、脳の中の水の動きが滞る事により生ずると考えられる疾患が多くあります。今回の薬剤候補化合物の開発はこれらの疾患の治療に新たな選択肢を与えるものであり、今後、開発した化合物の各種脳疾患に対する効果を検証する予定です。



図：脳組織内のアストログリアとアクアポリン4（AQP4）の分布  
GLE: glia limitans externa, VRS : Virchow-Robin space

【発表論文】

Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Kwee IL, Nakada T.

Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood-brain barrier:  
[17O]H<sub>2</sub>O JJVCPE MRI study.

Neuroreport. 2018 Jun 13;29(9):697-703.

doi: 10.1097/WNR.0000000000000990.

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター

担当：五十嵐 博中

E-mail : [higara@bri.niigata-u.ac.jp](mailto:higara@bri.niigata-u.ac.jp)