

アミロイド β の産生および凝集を標的とした化合物スクリーニング

先進国の中でも最も高齢化が進んでいる本邦では、認知症患者数が既に 500 万人を超えると推計されている。認知症疾患の中で最も頻度の高いアルツハイマー病は、現在も患者数が増大しており、根本治療薬の創製が強く望まれている。明治薬科大学認知症創薬資源研究開発センター（DRC）では、アルツハイマー病に対する治療薬の開発を目指し、天然物を中心とした本学独自の研究資源を素材とした創薬研究を行っている。本セミナーでは、これまでの DRC 研究事業の概要と当研究室の取り組みについて紹介したい。

アルツハイマー病における最も特異的な病理学的特徴は老人斑の沈着であり、その主成分はアミロイド β と呼ばれるペプチドである。アミロイド β の蓄積は発症の 15 年程度前から開始しており、疾患最初期の変化であると考えられている。アミロイド β は β -セクレターゼ（BACE1）および γ -セクレターゼと呼ばれる 2 種のプロテアーゼによって前駆体タンパク質から産生され、自己凝集によりオリゴマーやアミロイド線維を形成する。これらのアミロイド β 凝集物の蓄積を引き金として、神経細胞死や脳萎縮が引き起こされると考えられている（アミロイドカスケード仮説）。DRC では、*in vitro*におけるアミロイド β 凝集阻害活性および BACE1 阻害活性を指標としたスクリーニングにより、参加研究室から提供された候補サンプルの活性評価と選別を行っている。当研究室は主に BACE1 阻害剤の評価を担当しており、*in vitro*だけでなく、培養細胞における BACE1 活性測定系を樹立し、2 次スクリーニングを実施している。

以下のトピックを元に、現状・問題点・今後の展望について議論したい。

1. アミロイドカスケード仮説に基づく創薬研究で大丈夫なのか？
2. 標的分子はどういう特徴を持つのか？
3. DRC ではどのように候補化合物のスクリーニングを行っているか？
4. これまでどの程度進行しているのか？
5. 現在、有望な候補化合物はあるのか？
6. 今後どのように展開していくのか？