

アルツハイマー病創薬スクリーニングの展開

認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病は、現在も世界的に患者数が増大しており、根本治療薬あるいは予防薬の創製が強く望まれている。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・予防薬の開発を目指し、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3年半を経過した DRC 研究事業における当研究室の取り組みを紹介したい。

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 40 残基程度のペプチドである。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アミロイド前駆体タンパク質（APP）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。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を行っている。

当研究室は BACE1 阻害活性の評価を担当しており、これまで 800 種あまりの化合物・抽出物のスクリーニングを行った。*in vitro*酵素活性測定系、APP/BACE1 共発現培養細胞系、アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞（AD-iPS 神経細胞）による活性評価を経て、有望な化合物を選別した（下図）。現在、アルツハイマー病モデルマウスにおいて、これらの化合物の効果を評価している。以上の創薬スクリーニングの現状に加え、アルツハイ

マー病リスク遺伝子に注目した新規疾患関連遺伝子の探索の取り組みについても報告したい。

