

**ケミカルバイオロジーによる
アルツハイマー病治療薬創製を目指した分子基盤解明**

富田 泰輔

（東京大学・大学院薬学系研究科・准教授）

【研究の概要等】

高齢化社会を迎え、認知症の原因として最も頻度が高いアルツハイマー病（AD）に対する根本的治療・予防薬の必要性が高まっている。γセクレターゼは、AD発症機構に決定的な役割を果たすAβペプチドの産生を担うプロテアーゼであり、γセクレターゼ活性の制御によるAβ産生抑制は根治的AD治療法として最も有望な方法と考えられている。このためγセクレターゼの切断機構の理解と、その分子基盤に基づいた低分子阻害剤の開発は、画期的なAD治療・予防薬に至ることが期待されている。しかしγセクレターゼは膜内配列を加水分解するという類例のない酵素学的特徴を持つ高分子量膜蛋白複合体であり、その作動機序の理解は進んでいない。またγセクレターゼ活性を制御する低分子化合物は複数見出されているが、その阻害機序については全く不明である。当該研究においては、薬学というマルチディシプリナリーな研究背景を生かし、低分子化合物を分子プローブとして利用するケミカルバイオロジーを基点とし、生化学・分子細胞生物学・薬理学・構造生物学を駆使し、γセクレターゼ阻害剤の作用点と分子機構を明らかにすることを目的として研究を進める。

【当該研究から期待される成果】

様々なγセクレターゼ阻害剤の持つ薬理効果の分子基盤が明らかとなることで、γセクレターゼの切断機構の理解、さらには分子機構に基づいたラショナルデザインによる副作用のないAD治療薬創製につながる可能性が期待される。また膜内配列切断という新しい酵素学・シグナル伝達分野の開拓と、低分子化合物を利用した時空間的活性制御による機能解析法の開発、さらに高分子量膜蛋白複合体という超高難度生体物質のケミカルバイオロジーによる解析法の技術基盤開発につながることも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tomita T, Iwatsubo T: γ-Secretase as a therapeutic target for treatment of Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design* 12:661-670, 2006
- Takasugi N, Tomita T, et al: The role of presenilin cofactors in the γ-secretase complex. *Nature* 422:438-441, 2003

【研究期間】 平成19年度 - 23年度

【研究経費】 17,600,000 円

(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~neuropsych/index.html>