

第7回 細胞制御セミナー

演題：先制医療を目指したアルツハイマー病治療薬開発に向けて

講師： 富田 泰輔 先生

東京大学 大学院薬学系研究科 臨床薬学教室・教授

日時：平成26年4月18日（金）16:30～17:30

場所：長崎大学薬学部第二講義室（2階）

要旨：現在、アルツハイマー病（AD）患者脳の病理学的特徴である老人斑の主要構成成分であるアミロイドβタンパク（Aβ）の産生および蓄積がADの発症に深く関係しているという、「アミロイド仮説」が支持されている。しかしその一方で、認知症発症後の患者に対する抗Aβ療法の試験では、認知機能の改善には至っていない。すなわち大量の神経変性を生じた後では、抗Aβ療法は十分な治療効果を有しない可能性が考えられている。したがって、AD発症リスクを分子レベルで正しく理解し、リスクの高い個人に対し、未発症期に発症を予見して予防的に抗Aβ療法を行う、先制医療（Pre-emptive medicine）の必要性が強く示唆されている。Aβは、前駆体タンパクAPPからβ及びγセクレターゼによる2段階の切断により生じ、ネプリライシンなどの分解酵素やミクログリアの貪食などにより除去され脳内レベルが制御されている。これまでに我々は生化学、分子細胞生物学に加えて低分子化合物を用いたケミカルバイオロジーを利用し、セクレターゼによる切断機構の理解と活性制御法の開発を推進してきた。また近年はゲノム解析技術革新により様々な遺伝学的AD発症リスク因子が同定されている。注目すべきことに、これらの因子はシナプス関係分子の他、細胞内輸送、脂質代謝そして脳内炎症関連分子群に収束し、これらのパスウェイの異常がAD発症に関与していることが明らかとなってきた。そこで我々は各リスク因子のもたらす分子病態についても注目し解析を進めている。これらの知見を基に、科学的根拠に基づいたADの先制医療・治療法の開発を目指したい。

参考文献：

- Kanatsu et al: Decreased CALM expression reduces Aβ42 to total Aβ through clathrin-mediated endocytosis of γ-secretase. *Nat Commun* 5: 3386, 2014
- Tomita and Iwatsubo: Minireview: Structural biology of presenilins and signal peptide peptidases. *J Biol Chem* 288: 14673-14680, 2013
- Suzuki et al: Activity-dependent Cleavage of Neuroligin 1. *Neuron* 76: 410-422, 2012
- Ohki et al: Phenylpiperidine-type γ-secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *EMBO J* 30: 4815-4824, 2011

連絡先：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 細胞制御学分野
武田 弘資
TEL: 095-819-2417
E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp