

アルツハイマー病根本治療薬候補分子 γ セクレターゼモジュレーター的作用標的と機序の解明

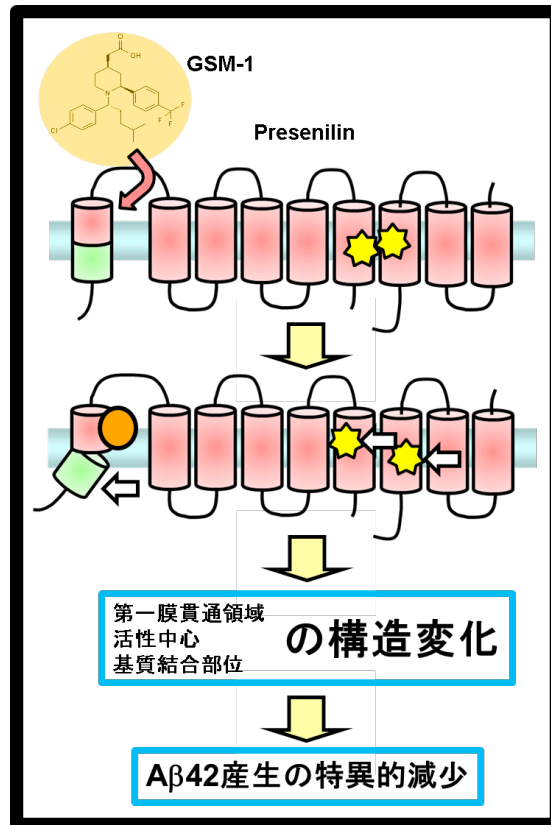
JST 目的基礎研究事業の一環として、東京大学大学院薬学系研究科の富田泰輔准教授、大木優大学院生、大沢智子技術補佐員、同医学系研究科・薬学系研究科の岩坪威教授は、アルツハイマー病根本治療薬として期待される低分子化合物、 γ セクレターゼモジュレーター（GSM）の作用標的と機序を解明しました。

アルツハイマー病は、脳内でのアミロイド β ペプチド（A β ）の凝集・蓄積が重要な病因であると考えられています。そのため A β 産生の抑制がアルツハイマー病の根本治療・予防につながるものが期待されています。しかし A β 産生を担う酵素 γ セクレターゼは多様な基質を切断するため、 γ セクレターゼを全般的に阻害する薬剤は、Notch 阻害などによる副作用を生じます。そこで最近になり、病原性の高い A β 42 の産生を特異的に抑制し、他の基質の切断を阻害しない GSM と呼ばれる一連の化合物が、副作用の少ないアルツハイマー病の根本的治療薬として期待されています。現在までに複数の GSM が開発されていますが、さらに強力かつ副作用の少ない薬物をラショナルにデザインするためには、標的分子の解明など分子基盤の理解が必要不可欠です。

我々はフェニルピペリジン骨格を持ち、脳移行性が高い強力な GSM である化合物「GSM-1」に着目し、研究を遂行しました。その結果、GSM-1 は γ セクレターゼ活性を直接調節し、特に A β 42 を 4 アミノ酸短い A β 38 へと変換する活性を亢進することにより、A β 42 産生を抑制していることを発見しました。更に詳細な作用機序の解明を目指し、我々はケミカルバイオロジー的手法である光親和性標識法*を用いて、GSM-1 の標的分子が γ セクレターゼの活性中心サブユニット presenilin 1 であると同定しました。また生化学的手法を組み合わせた部位特異的切断実験を考案し、GSM-1 が presenilin 1 の第 1 膜貫通領域に結合してその構造に影響を与え、 γ セクレターゼの活性中心構造及び基質結合部位の構造を変化させることを見出しました。以上の結果より我々は、GSM-1 は presenilin 1 の構造を変化させるアロステリックな効果により、A β 42 産生を特異的に制御することを見出しました。

本成果は世界で初めて、GSM の結合する標的構造を特定したものです。今後は、presenilin 1 第 1 膜貫通領域と GSM-1 の相互作用の詳細な検討や、結晶構造解析などによる結合様式の構造生物学的解析が進むことが期待されます。この第 1 膜貫通領域と GSM の結合様式の解明は、GSM のラショナルなドラッグデザインにつながるものであり、新たな観点からのアルツハイマー病根本的治療薬の開発に貢献するものと考えられます。

*光親和性標識法・・・UV 照射により近傍のアミノ酸と共有結合を形成するベンゾフェノン基と、アビジン-ビオチン結合を利用した精製に適するビオチン基を導入し、低分子化合物の標的分子を同定する手法



本研究成果は 2010 年 10 月 14 日発行の欧州分子生物学機構(EMBL)の発行する科学誌「EMBO Journal」にオンライン掲載されました。

Phenylpiperidine-type γ -secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1

Yu Ohki, Takuya Higo, Kengo Uemura, Naoaki Shimada, Satoko Osawa, Oksana Berezovska, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Taisuke Tomita and Takeshi Iwatsubo

The EMBO Journal advance online publication 14 October 2011; doi:10.1038/emboj.2011.372

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）

研究領域：精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出

研究総括：樋口 輝彦（国立精神・神経センター 総長）

研究課題名：アルツハイマー病根本治療薬創出のための統合的研究

研究代表者：岩坪 威

研究機関：平成 19 年 10 月～平成 25 年 3 月