

アミロイド β ペプチドの凝集・毒性発現の分子メカニズムの解明と
低分子化合物による阻害：アルツハイマー病の克服に向けて

山 國 徹

**Elucidation of Mechanism Underlying Amyloid- β Peptide Aggregation and
Its Neurotoxicity Expression and Inhibition of These Molecular Processes
by Beneficial Synthetic and Natural Compounds with Low-molecular
Weights—New Approaches to Fundamental Treatment and
Prevention of Alzheimer's Disease—**

Tohru YAMAKUNI

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University,
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan*

厚生労働省が最近報告した認知症高齢者の人口に関するデータによれば、2035年にはわが国の認知症高齢者の人口は445万人に達する見込みである。この推計データは、未曾有の超高齢化社会を迎えたわが国において、認知症の罹患率が予想をはるかに上回るスピードで増加の一途をたどっていることを示すものである。このような状況から、わが国におけるアルツハイマー病（AD）等の認知症の克服は焦眉の国家的課題であり、その予防法及び原因療法の確立が待望されている。認知症の中で最も発症率の高い疾患がADである。しかし、ADの最初の症例報告（1907）から既に一世紀が経過した現在、いまだその根本治療薬は開発されていない。

ADは認知機能障害と記憶力の低下を伴う進行性中枢神経変性疾患であり、その原因として脳内での原因物質アミロイド β ペプチド（A β ）の重合・凝集が考えられている。したがって、ADの発症メカニズムの中心にはA β の重合・凝集とその結果誘発される神経毒性発現があると理解できる。A β は前駆体タンパク質（amyloid precursor protein, APP）から β 及び γ セクレターゼによる二段階切断により生成される。現在、世界のメガファーマではこのようなA β の生成過程を創薬のターゲットとし、A β の生成酵素の阻害によってその生成を抑制する

薬物、つまり β 及び γ セクレターゼ阻害薬をADの原因療法薬として開発する研究が進められている。しかし、これまでにAPP以外にもセクレターゼの内因性基質となる機能分子が相ついで発見され、またセクレターゼ遺伝子のノックアウトマウスの機能異常の解析から、 β 及び γ セクレターゼの阻害薬の副作用のリスクの可能性が指摘されている。したがって、セクレターゼ阻害薬をADの原因療法薬とする場合、副作用を回避するためにはそのAPPに対する高い選択性が必須である。

それではADの原因療法薬開発のための新たな創薬のターゲットは何にすべきか。今回の「アミロイド β ペプチドの凝集・毒性発現の分子メカニズムの解明と低分子化合物による阻害：アルツハイマー病の克服に向けて」のシンポジウムでは、A β の生成過程ではなく、その下流のAD発症に係わるA β のオリゴマー形成・凝集と神経毒性発現の過程をターゲットにした創薬の可能性を探る。そこで、A β のオリゴマー形成・凝集の分子メカニズム、A β のオリゴマー形成・凝集による神経毒性発現の分子メカニズムの研究、さらにはこのような分子過程をターゲットにした創薬研究の分野で、わが国において優れた研究成果を挙げている5人の著者に最先端の知見を紹介して頂き、新たなADの予防・治療薬の開発の可能性を考察したい。まず最初に、本シンポジウムのオーガナイザーの一人である三浦隆史氏（東北大学大学院）にA β 凝集の原因となる可能性が指摘されている生体成分のA β のコンホメーシ

ヨンに対する影響について発表して頂く。第二番目には、内木宏延氏（福井大学医学部）にアミロイド線維形成機構を説明するモデルとして注目されている重合核（オリゴマー）依存性重合モデルを解説して頂き、さらに線維形成阻害薬の探索研究から発見された抗アミロイド化合物の nordihydroguaiaretic acid とワイン関連ポリフェノールなどの抗アミロイド効果のメカニズムについて紹介して頂く。第三番目には、ガングリオシドクラスターを介して神経毒性を持つ A β アミロイドの形成が起こるとの独自の理論を提唱している松崎勝巳氏（京都大学大学院）に脂質ラフトを介した A β の凝集メカニズムと低分子化合物による脂質ラフトにおけるアミロイド形成阻害について解説を頂く。第四番目の筆者は、天然

界に AD 原因療法薬を求める探索研究を進め、発見した漢方薬陳皮の抗認知症成分ノビレチン（nobiletin）の A β の神経毒性発現抑制作用及び APP Tg マウスにおける A β 誘発性記憶障害改善作用について述べる。最後の五番目では、国内では唯一の AD 治療薬であるアリセプトの開発者である杉本八郎氏（京都大学大学院）が、「ベータアミロイド仮説に基づくアルツハイマー病治療薬の研究開発」の最近の動向について概説頂き、併せて天然物を素材とした彼らの最近の創薬アプローチについて述べられる。

今回の誌上シンポジウムが安全性の高い AD の原因療法薬の開発研究の先導役となれば幸いである。