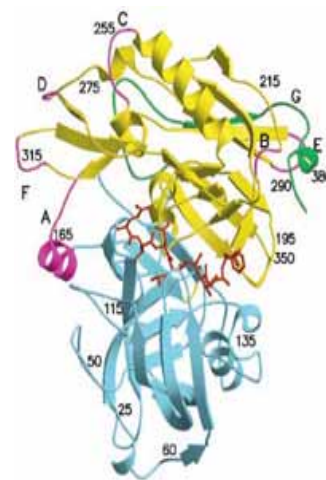

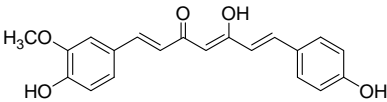


地域関連課題等研究支援費に係る研究成果報告（ホームページ用）

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究 代表者	京都府立医科大学 医学研究科	教授	赤路健一
研究組織 の体制	京都府立大学 生命環境科学研究科	教授	椿 一典
研究の 名称	β セクレターゼ阻害活性を持つ天然成分に基づく認知症治療薬 の開発		
研究のキ ーワード	アルツハイマー病 アミロイド β セクレターゼ 阻害剤		
研究の 概要	<p>高齢化社会の到来に伴いアルツハイマー病患者さんが増加しており、その対策が急務となっています。アルツハイマー病の発症には患者さんの脳内に特徴的に見出されるβアミロイドの産生とその凝集が深く関わっていると考えられています。私たちはこれまでの研究で、βアミロイドを産生する脳内蛋白質であるβセクレターゼ（右図）を、大腸菌を用いて発現・精製することに成功しました。</p> <p>さらに、得られたβセクレターゼを用いてこの蛋白質の働きを阻害できる化合物を食用植物中から発見しました。本研究では、発現に成功したβセクレターゼを大量に作り結晶化させ、そのX線構造解析を行うことをめざしました。また、私たちが見つけた天然由来阻害物質をもとにアルツハイマー病の治療薬開発につながる種となる化合物の開発をめざしました。</p>		



<p>研究の背景</p>	<p>βアミロイドはおもに42残基のアミノ酸からなるペプチドで、アミロイド前駆体蛋白質（APP）が複数のプロテアーゼによって切断されることで生成します。βセクレターゼ（BACE）は異常凝集を起こすβアミロイド産生にもっとも深くかかわる酵素（プロテアーゼ）で、この酵素の阻害はアルツハイマー症予防あるいは治療にもっとも有望な作用機序と考えられています。しかし、βセクレターゼを組み換え蛋白質として発現させると不溶性蛋白凝集体としてしか得られず、これを元の活性酵素に戻すのは極めて困難でした。私たちはごく最近、大腸菌で発現させたβセクレターゼの可溶化と活性体への変換法を独自に見出し、再現性よくβセクレターゼを得る方法を確立することに成功しました。</p> <p>さらに、得られたβセクレターゼを用いて各種食用植物成分を調べたところ、ウコンに含まれる特定の成分—クルクミン2—がβセクレターゼ阻害活性を持つことを世界ではじめて発見しました（特許出願済；特願2008-288386）。</p>
<p>研究手法</p>	<p>本研究では、まず、発現に成功したβセクレターゼ（BACE）を大量に得るために効率のよい方法を見つけ、得られた酵素を結晶にするための条件を探しました。結晶が得られれば、X線構造解析によりその分子構造を詳細に調べることが出来ます。また私たちが見つけたクルクミン2の化学構造をもとに、より効率的にβセクレターゼを阻害できる化合物を探す研究を行いました。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>まずβセクレターゼ（BACE）を大量に効率よく得るための方法について調べた結果、最初に得られる変性蛋白質の濃度を段階的希釈で低減させる方法が優れていることが分かりました。つぎに、別に化学合成した阻害剤とβセクレターゼとの複合体結晶を作ることを試みました。さまざまな条件を検討することにより、小さいですが結晶が得られ（写真）、この結晶のX線構造解析を進めています。</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>BACEと基質 遷移状態阻害 剤との複合体</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="margin-left: 20px;">  <p>クルクミン2</p> </div> </div> <p>次に、お互いに構造の類似したクルクミン関連化合物群を合成し、それらがβセクレターゼを阻害できるかどうかについて調べました。その結果、ふたつのベンゼン環の距離や炭素原子以外の原子が入っていることが阻害を示す上で重要な働きをしていることが分かりました。</p>

<p>地域への研究成果の還元状況</p>	<p>本研究は、これまで私たちが共同研究を進めてきた“京都府けいはんなプラザ”にあるベンチャー企業、プロテインウェーブ社・R&Dセンター、と密接に連携しながら行いました。</p> <p>本研究で見つけた結晶化条件をもとに、プロテインウェーブ社を主体としながらX線構造解析を進めています。</p>
<p>今後の期待</p>	<p>本研究で得られた成果をもとに、けいはんなプラザに入居する企業と協力しながら合成した化合物を認知症治療薬に製品化することをめざしています。これらの連携を通じて、京都府および京都府民への研究成果の還元を行いたいと考えています。</p>
<p>研究発表</p>	<p>本研究に関連する以下の成果を学会で発表しました。</p> <p>「置換基導入可能なヒドロキシエチルアミン骨格の合成とペプチドへの導入」</p> <p>第46回ペプチド討論会（平成21年11月、北九州市）にて発表</p>