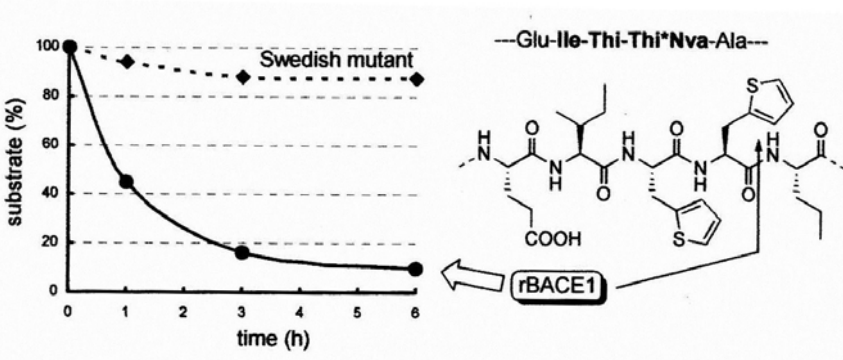


様式

若手研究者育成支援費に係る研究成果報告（ホームページ用）

	(所属)	(職名・学年)	(氏名)
研究者	化学教室	講師(学内)	服部 恭尚
研究の名称	アルツハイマー病治療薬創製を目指したBACE阻害剤の開発		
研究のキーワード	BACE、アミロイドβペプチド、基質特異性、非天然型アミノ酸		
研究の概要	<p>アルツハイマー病治療薬創製を目的として、アミロイドβペプチド(Aβ)産生を抑制できるβ-セクレターゼ (Beta-site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme: BACE) 阻害剤の開発を行った。</p> <p>BACE本来の基質認識配列 (Swedish mutant) に非天然型側鎖構造を導入した各種基質ペプチドアナログの切断効率を比較検討した結果、下図の通り、最もBACEに認識されやすい基質側鎖構造を見出した。活性評価にはrecombinant BACE (rBACE) を用いた。</p> 		
研究の背景	<p>高齢化社会を迎えアルツハイマー病患者は世界中でますます増加しており、国内においても現在160万人をこえる患者がいるとされる。しかしながら、未だに有効な治療薬は開発されておらず、さまざまなアプローチによる治療薬開発が試みられている。</p> <p>アルツハイマー病は、アミロイド前駆体蛋白質 (Amyloid Precursor Protein: APP) からBACEとγ-セクレターゼの作用で生成するAβが脳内に蓄積することが原因とされる。従って、Aβ産生を抑制できるBACE阻害剤はきわめて有望なアルツハイマー病治療薬候補の一つである。</p>		

研究手法	<p>若年性アルツハイマー病患者は、BACEによる切断を受けやすい家族性変異APPを持つ。この変異型APP基質構造をもとにP₁₋₄サイトおよびP_{1'}サイトの側鎖構造を変換し、BACEに対して高い親和性を示す基質アナログ配列を探索する。特に疎水性相互作用あるいは水素結合を形成しやすい非天然型側鎖構造を中心に探索を行い、最適構造を特定する。合成基質アナログの評価には、多検体を短時間・高効率で検定できるLC-MS/MS法を活用する。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>変異型APP基質構造(Ile-Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-NH₂)について、P₁₋₄サイトおよびP_{1'}サイト(斜字体部分)の側鎖構造を変換した。種々の天然型および非天然型アミノ酸を導入することで側鎖構造を変換し、活性試験を行った結果、(Ile-Ser-Glu-Ile-Thi-Thi-Nva-Ala-Glu-Phe-Arg-His-NH₂)という最適構造を見出した。この成果は論文にまとめ、<i>Bioorganic Medicinal Chemistry</i>誌に投稿し、受理されたところである。また、1件の国際学会を含む、2件の学会発表も行った。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>本研究は未だ道半ばであり、地域に対して研究成果を還元するまでには至っていない。しかしながら、本研究が完成した際にはアルツハイマー病治療薬開発への道が開ける。</p> <p>アルツハイマー病の治療薬が完成すれば、本学で可能な早期診断との相乗効果により、効果的な早期発見・早期治療を提供可能となる。従って、本研究をさらに進展させることでアルツハイマー病の治療薬につなげ、地域社会へ大きく寄与できるものとする必要がある。</p>
今後の期待	<p>現在、アルツハイマー病の診断とその進行を遅らせる対応は可能であるが治療薬はない。本学では早期診断が可能な体制が整備されており、治療薬の開発が喫緊の課題となっている。本研究で行おうとしている阻害剤候補化合物とBACEとの共結晶作成・構造解析は、アルツハイマー病治療薬開発の極めて重要なステップで、臨床応用をめざす各分野の研究者の共有基盤となることが期待される。</p>
研究発表	<p><発表論文></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kakizawa, T.; Sanjoh, A.; Kobayashi, A.; Hattori, Y.; Teruya, K.; Akaji, K. Evaluation of superior BACE1 cleavage sequences containing unnatural amino acids, <i>Bioorg. Med. Chem.</i> in press. <p><学会発表></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kakizawa, T.; <u>Hattori</u>, Y.; Teruya, K.; Sanjoh, A.; Akaji, K. 5th International Peptide Symposium, Abstract Paper, P1-101, Kyoto, Japan, December, 2010. 2. 柿澤多恵子、服部恭尚、照屋健太、三城明、赤路健一、第29回メディスナルケミストリーシンポジウム、講演要旨集2P-69、2010年11月、京都