

同志社大学

2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 2月 24日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	助教	浦野 泰臣
研 究 題 目	選択的細胞内輸送抑制によるアミロイドベータ産生阻害剤の探索と機能解析	
研 究 成 果 の 概 要	<p>これまで我々はアルツハイマー病 (AD) の発症に関わるアミロイドβ (Aβ) の産生について、Aβの前駆体であるアミロイド前駆体タンパク質 (Amyloid Precursor Protein、APP) の細胞内輸送を特異的に抑制することで、APP切断酵素であるセクレターゼ活性を抑制することなく基質選択的に Aβ産生を抑制出来ることを明らかにしている。本研究では、基質選択的 APP 代謝抑制による Aβ産生阻害剤としてクルクミン誘導体に着目し、誘導体ライブラリーのスクリーニングを行った。</p> <p>昨年度クルクミンよりも有意に Aβ産生を抑制するとして同定された誘導体 Y についてさらに解析を進めたところ、24 時間処理では Aβ40 に加えて Aβ42 についても有意に抑制効果があることが示された。また処理時間を 48 時間に伸ばすと、50%以上の Aβ産生阻害効果を示すことが明らかとなった。APP 代謝産物について解析すると、分泌型 APPsαの増加に加えて、αセクレターゼ産物である C83 やγセクレターゼ産物である C99 の顕著な増加が認められた。一方で APP と同様にαおよびγセクレターゼにより切断される N-Cadherin の切断には誘導体 Y は影響を与えていなかった。また <i>in vitro</i> assay によりβ、γセクレターゼの酵素活性を解析したところ、誘導体 Y は酵素活性自体を阻害するような影響を与えていなかった。以上の結果から誘導体 Y は、APP 代謝過程においてγセクレターゼによる切断が基質特異的に抑制された結果、Aβ産生を抑制した可能性が考えられた。</p> <p>また新たに 10 種類の化合物について、スクリーニングを行った結果、誘導体 Y と同等に Aβ40、Aβ42 産生両方に対する阻害活性を示す誘導体 Z を同定した。今後、誘導体 Y および Z の作用機序について解析を進める。</p>	