

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

ミクログリア調節によるアルツハイマー病治療薬の探索研究（21-14）

主任研究者 今村 真一 国立長寿医療研究センター 創薬支援研究室（室長）

研究要旨

近年、ゲノムワイド関連解析などの結果から、アルツハイマー病（AD）と炎症・免疫の関わりが認識され、異常タンパクの生成・凝集過程において引き起こされる脳内の免疫応答の調節異常が、AD 病態の進行に影響を与える可能性が指摘されている。脳内の免疫を担当するのはミクログリアであり、炎症反応を引き起こすメインプレイヤーである。加齢に伴い増加したアミロイド β やリン酸化タウなどにより、脳内のミクログリアが活性化するが、この炎症反応の慢性化により、炎症メディエーターの過剰産生、免疫細胞の機能障害、シナプス障害、さらに神経細胞死を引き起こし、最終的に認知機能障害につながると考えられる。

そこで我々は、ミクログリアの活動を薬剤により適切に調節することにより、脳内の炎症反応をコントロールし AD の治療につなげようと研究を進めた。

主任研究者

今村 真一 国立長寿医療研究センター 創薬支援研究室（室長）

分担研究者

小関 弘恵知 国立長寿医療研究センター 創薬支援研究室（研究技術員）

尾迫 麻未 国立長寿医療研究センター 創薬支援研究室（研究技術員）

A. 研究目的

本研究の目的は、アルツハイマー病（AD）の進行に関わるミクログリアの機能異常を調節する薬剤を創出し、AD の新規治療薬の開発に貢献することである。

B. 研究方法

ミクログリア細胞を用いた評価系を構築し、炎症メディエーター産生抑制活性を有する化合物のスクリーニングを実施した。炎症メディエーター産生抑制を示した化合物に対して、構造変換を通して活性や薬物動態の最適化を行い、知財権の確保など医薬候補品としてのシーズ開発を目指した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験および遺伝子組換え実験については、当センターの各倫理委員会の承認のもと、適正に実施した。

C. 研究結果

複数の化合物において、ミクログリア細胞からの炎症メディエーター産生抑制活性が認められたが、その活性が細胞毒性によらないものをヒット化合物として選択した。得られたヒット化合物に対して、構造を変換させた複数の化合物を新規に合成した。合成した化合物について、炎症メディエーター産生抑制活性を評価し、その中の一つで $IC_{50}=36nM$ の強い活性を示す化合物が見出された。

D. 考察と結論

今回、ミクログリアの不死化細胞を用いて活性を評価しているが、今後は初代培養細胞を用いた評価系でも活性を確認していく。また炎症メディエーターについて、複数因子を調べることを予定している。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

今村真一、高橋康一、小関弘恵知、尾迫麻未、亀高愛、河合昭好、「複素環化合物」
(神経変性疾患の予防・治療剤) 特願 2022-046625

2. 実用新案

なし
3. その他
なし