

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

アルツハイマー病治療薬への応用を目指す  
 $\gamma$ セクレターゼのエクソサイトの結合メカニズムの解明

分子基盤研究部 認知症病態解析室

福森 亮雄 室長

平成29年10月12日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

現在、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) 仮説に基づき  $A\beta$  の分解を促すアミロイド抗体療法が開発されてきている。中でも、Aducanumab 抗体はフェーズ1で脳内の  $A\beta$  の除去と認知機能の改善が示され(Nature 2016)、有望視されている。抗体療法は産生された毒性  $A\beta$  の分解を促進するが、それにより、一度完全に  $A\beta$  を除去しても、 $A\beta$  は継続的に生理的に産生されており、 $A\beta$  の産生を抑えるなどのなんらかの維持療法が必要である。

報告者らがこれまでに同定した  $\gamma$ セクレターゼのエクソサイトを標的とする  $A\beta$  産生阻害戦略は、その有力な候補となる。これまでに開発された  $A\beta$  産生阻害薬のひとつに  $\gamma$ セクレターゼ阻害薬があるが、NOTCH の切断阻害による副作用が起り開発は難航している。そのため、アミロイド選択的阻害薬が期待されていたが、従来の酵素触媒部位を標的とすることでは、その達成は難しい。報告者らは  $\gamma$ セクレターゼの分子上に、酵素触媒部位とは独立した部位にあるエクソサイトと呼ばれる基質結合部位を発見した (Fukumori et al. EMBO J. 2016)。この部位は直ちに触媒を起こすわけではないため、可逆的な結合状態であり、基質の選択を担っていると考えられる。従って、エクソサイトへのアミロイド基質の結合のみを選択的な阻害をするような次世代の  $\gamma$ セクレターゼ阻害薬の開発が期待できる。

本発表において、報告者らが  $\gamma$ セクレターゼのエクソサイトの同定のために行った、部位特異的光クロスリンクによるアミノ酸レベルでの結合部位のマッピングデータを紹介し、さらに、未投稿の内容を含むエクソサイトでの基質認識メカニズムのデータを中心に、その治療薬開発への可能性を議論したい。