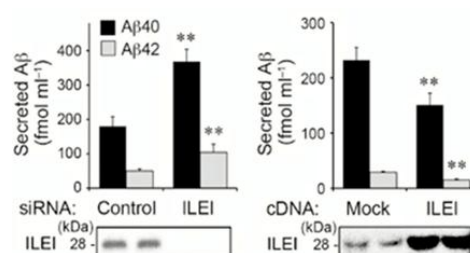


テーマ： ILEI様作用を持つ低分子化合物の探索研究

■ 背景

アルツハイマー病では、アミロイドβ(Aβ)の過剰産生と分解異常により脳内蓄積が進行し、老人斑を形成する。Aβは単量体からオリゴマー、プロトフィブリル、線維状アミロイドへと重合し、特に可溶性オリゴマーはシナプス障害や神経細胞死を誘発し、認知機能低下の主要因とされる。この重合制御の破綻が病態の中心的機序と考えられてきたため、β-およびγ-セクレターゼ阻害剤が治療標的として開発されたが、臨床試験では明確な有効性は示されなかった。

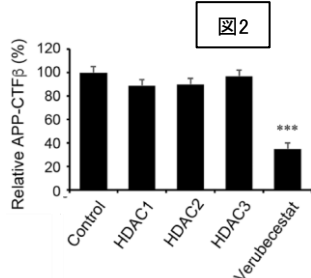
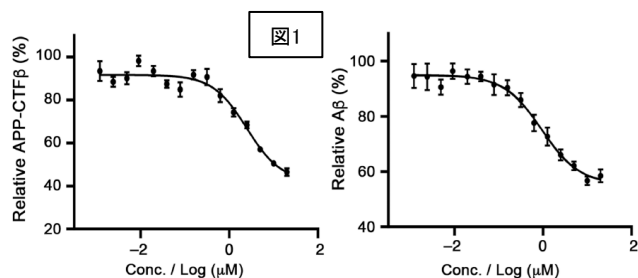
γ-セクレターゼはAPP-CTF (APP C-terminal fragment)を切断することでAβ産生を直接制御する。一方、我々のILEI (Interleukin-like epithelial mesenchymal transition inducer) 阻害系および過剰発現系を用いた解析から、ILEIがAPP-CTFの分解を促進し、Aβ産生量を調節する新たな経路が明らかとなった。重要な点として、ILEIはγ-セクレターゼ活性そのものには影響を及ぼさず、APP-CTFの分解過程に選択的に作用することが確認されている。



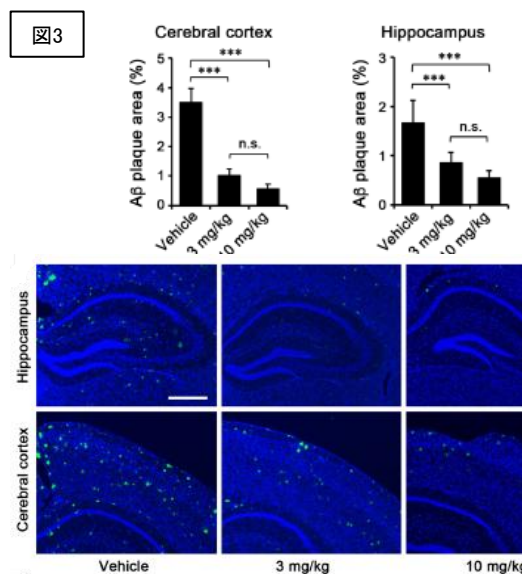
■ 研究内容

我々は ILEI 様作用を有する低分子化合物の同定を目的に HTS 系を構築し、東大創薬機構保有の約 13,400 化合物をスクリーニングした。評価は APP-CTFβ 低下、分泌型 Aβ 量の低下、BACE1 阻害の有無、APP 発現への影響の順に実施した。その結果、HDAC 阻害剤 MS275 が BACE1 には作用することなく、ILEI と同様に APP-CTF 量の減少を伴い Aβ 産生を低下させる化合物として同定された(図1)。HDAC1-3KD や既知の HDAC 阻害剤 Trichostatin A は APP-CTFβ 量や Aβ 産生量に無作用であり、MS275 による APP-CTFβ 量の低下は HDAC 阻害による効果とは無関係であることが示唆された(図2)。

APP^{NL-G-F}マウスを用いて MS275 を 2 か月間経口投与し、脳内 Aβ の蓄積を検討した。下図のように大脳皮質及び海馬中の Aβ プラーク面積は MS275 用量依存的に低下していることが確認できた(図3)。これは MS275 特有の効果と考えられる。



ACS Chem. Neurosci. 2024



■ 製薬企業との協働

MS275はHDAC阻害剤として様々な悪性腫瘍の治療に用いられてきたが、中枢神経系への影響は評価されていないためAD治療薬としてすぐに適用する事は困難である。MS275を基にHDAC阻害作用のない、ILEI様化合物の探索に協働いただける企業を求めています。本学で開発したHTS系はELISAベースのため、より多くの化合物評価にはLCMSシステムなどブラッシュアップが必要となります。この点も協働して系構築に取り組みたいと考えます。

■ 神経難病研究センターのホームページ

<https://www.mnrc.jp/>