

# アルツハイマー病治療薬創出に向けた $\gamma$ セクレターゼの構造解析と機能制御

代表機関：東京大学大学院薬学系研究科

代表研究者：富田泰輔

## 背景

- アルツハイマー病の根本的な治療法はまだ存在しない
- 社会の高齢化が進み、患者は年々増えている
- 発症メカニズムの解明と、それに基づく確実な治療法の開発が急務である

## 成果

- $\gamma$ セクレターゼとニカストリンの細胞外領域を大量につくり、精製する方法を創出
- $\gamma$ セクレターゼ活性阻害剤を見つけるための化合物ライブラリーを樹立

アルツハイマー病は脳内でA $\beta$ というペプチドが集まってかたまり、これが蓄積されることで引き起こされます。A $\beta$ はアミロイド前駆体タンパク質（APP）という物質から切り出されてできるペプチドです。この切り出しの最終段階ではたらく $\gamma$ セクレターゼという酵素が、私たちの研究のターゲットです。 $\gamma$ セクレターゼのはたらきを阻害して、A $\beta$ の産生を抑えれば、アルツハイマー病の発症は食い止めることができます。

しかし、 $\gamma$ セクレターゼは膜タンパク質である上に、4つの因子からなる巨大な複合体であるため、構造解析は技術的にも難しいのです。しかも、膜に埋まった部分でAPPを切断するというきわめて珍

しい性質をもつので、 $\gamma$ セクレターゼのA $\beta$ 切り出しの機構を構造面から説明するような知見は皆無です。

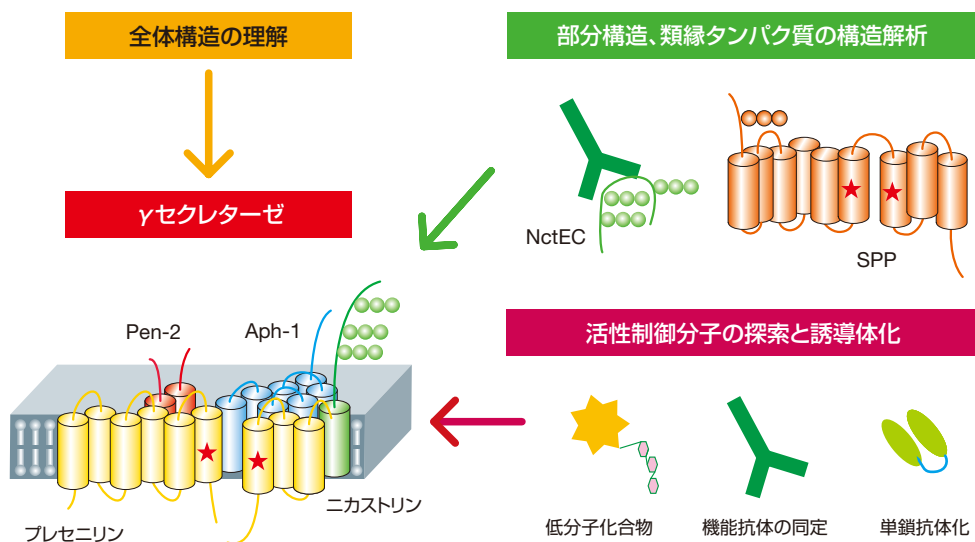
私たちは $\gamma$ セクレターゼを大量につくり、精製する方法を創出しました。そして、電子顕微鏡でさまざまな角度から撮影した分子の写真を用いて $\gamma$ セクレターゼの全体構造を明らかにする「単粒子構造解析」を行っています。また、 $\gamma$ セクレターゼと似た機能をもつ酵素の単粒子構造解析に成功し、膜の親水性部分で基質の切り出しを行っている可能性を見いだしました。

さらに、 $\gamma$ セクレターゼの構成因子の1つであるニカストリンという部分のX線構造解析を行いました。ニカストリンは $\gamma$ セクレターゼが基質を認識する重要な部

分で、細胞外に突き出た領域をもっています。ニカストリンの細胞外領域を大量につくり、精製して、構造解析に適した試料の調製に成功しました。生化学的な解析と合わせて、さらなる構造解析を進めています。

一方、 $\gamma$ セクレターゼのはたらきを阻害する化合物の探索も行っています。「制御C1」グループと連携して、オリジナル化合物ライブラリーを樹立し、候補化合物の選定を進めました。得られた化合物や抗体を用いて、 $\gamma$ セクレターゼの構造と活性の相関関係を明らかにしようと考えています。また、本課題で得られた $\gamma$ セクレターゼの活性制御技術をそのままテストできるオリジナルのアルツハイマー病モデルマウスを確立しました。

$\gamma$ セクレターゼはA $\beta$ 産生のほかに、生物の発生や分化、発がんにかかわるNotchという重要なタンパク質の切り出しも行っています。アルツハイマー病やがんの治療という現代社会の大きなニーズに応えられるように、今後も引き続き $\gamma$ セクレターゼの構造解析と阻害剤の開発を推進していきます。



$\gamma$ セクレターゼの全体構造や、ニカストリンの細胞外領域（NctEC）、類縁タンパク質SPPの構造を解析するとともに、 $\gamma$ セクレターゼの活性制御分子を探索している。これらの成果を結集し、 $\gamma$ セクレターゼの作用メカニズムに基づくアルツハイマー病治療法の開発を目指す。

図版提供：富田泰輔