

## 日常生活に関わりの深い有機化合物に 焦点をあてたアルツハイマー病予防・ 治療薬の開発



山田 正仁（教授）・小野賢二郎  
金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学（神経内科）

Cerebral deposition of amyloid  $\beta$ -peptide ( $A\beta$ ) in the brain is an invariant feature of Alzheimer's disease (AD). Inhibition of the accumulation of  $A\beta$  and the formation of  $\beta$ -amyloid fibrils (f $A\beta$ ) from  $A\beta$ , as well as the destabilization of preformed f $A\beta$  in the brain would be attractive therapeutic targets for the treatment of AD. We demonstrated that wine-related polyphenols and curcumin, a major component of curry spice, dose-dependently inhibited f $A\beta$  formation from  $A\beta(1-40)$  and  $A\beta(1-42)$ , as well as their extension. Moreover they dose-dependently destabilized preformed f $A\beta$ s, showing attenuation of f $A\beta$ -induced cytotoxicity. These compounds could be key molecules for the development of preventives and therapeutics for AD.

痴呆は加齢と共に増加し、85歳以上では30%近くの人にみられる。痴呆をおこす疾患には様々なものがあるが、その中で、アルツハイマー病と脳血管性痴呆の2つが多い。わが国では従来、脳血管性痴呆の方がアルツハイマー病よりも多かったが、近年、アルツハイマー病の方が優位になったとされている。

現在わが国では、アルツハイマー病治療薬としてコリン作動性神経細胞を活性化する薬（ドネペジル）のみが認可されている。こうした薬は症状を軽減する効果はあるが、残念ながら病気の進行を本質的に阻止することはできない。アルツハイマー病の根本的な予防・治療のためには、アルツハイマー病の発症のメカニズムを解明し、それを制御する方法を開発する必要がある。

アルツハイマー病の発症機構の中で、最も中心に位置すると考えられているのはアミロイド 蛋白（ $A$ ）の脳への沈着である。その前駆体蛋白 APP が切断されて  $A$  が産生され、 $A$  が重合し線維化して沈着していく過程はアミロイド（ $A$ ）カスケードと呼ばれている。この  $A$  カスケードを修飾することによって、脳への  $A$  沈着を阻止し、あるいは既に沈着した  $A$  を分解除去することが、予防治療薬開発上の重要な戦略となっている。

我々は  $A$  の重合・線維形成過程を阻止、あるいは既に形成された  $A$  線維を分解する分子を探索しており、その中でも特に、日常生活に関わりの深い有機化合物に注目してきた。本シンポジウムでは、赤ワイン関連ポリフェノールおよびカレースパイスの主成分であるクルクミンが、強力に  $A$  線維の形成・伸長を抑制するばかりでなく、既存の  $A$  線維を強力に分解する作用があり、これらの化合物がアルツハイマー病の予防・治療薬開発における有力な基本分子になる可能性があることを呈示する。