

28G-pm17

天然物合成中間体ライブラリーからの γ -セクレターゼ阻害剤の探索

○ザハリエヴ イヴァン クラスイミロヴ¹, 小泉 一二三¹, 杉本 康昭¹,
岩坪 威¹, 富田 泰輔¹, 横島 聡¹, 福山 透¹ (¹東大院薬)

【背景・目的】アルツハイマー病は老年期に発症し、進行性認知症を伴う大脳神経変性疾患の一つである。医療の進歩が目覚ましい今日では、平均寿命の延長に伴い、患者数の更なる増加が予想されているにもかかわらず、根本的かつ有効な治療法は未だ確立されていない。現在、アルツハイマー病の発症機構として、アミロイド仮説が提唱されている。即ち、アミロイド前駆体タンパク質 APP は β -及び γ -セクレターゼにより 2 段階の切断を受け、 β -アミロイド線維が生成される。それらは大脳皮質に凝集、沈着し、老人斑を形成することで、アルツハイマー病が引き起こされるものと考えられている。我々は、新規 γ -セクレターゼ阻害剤の創成を目指し研究を開始した。

【方法・結果】当研究室ではこれまでリード化合物取得を目的とし、研究室に保管されている天然物合成中間体を主とする化合物ライブラリーのスクリーニングを行ってきた。その結果、約 600 化合物の中から、

γ -セクレターゼ阻害活性を有する二化合物 (GS155 および GS416) を見出し、GS155 の側鎖に着目し、カルボニル基 α 位の置換基を変換した種々の誘導体を合成した。 γ -セクレターゼ阻害活性の測定を行い、構造活性相関に関する知見を得た。

