

27PA-pm073S

非ステロイド性抗炎症薬の β -セクレターゼ阻害効果

○島村 優香理¹, 橋本 千聡¹, 佐々木 寛朗¹, 山川 直樹¹ (¹就実大薬)

【目的】非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、解熱・鎮痛・消炎薬として世界中で広く使用されている。一方、NSAIDs の一部はアルツハイマー病の要因となるアミロイド β タンパク質 (A β) 凝集の抑制に影響を与えることが知られている。例えば、イブプロフェンやインドメタシンは、 γ -セクレターゼ (γ -Sec) の阻害を介して A β の凝集を抑制することが報告されている。本研究では NSAIDs の β -セクレターゼ (BACE1) に対する阻害作用の検討を行った。

【方法】まず、 γ -Sec に対する阻害活性が報告されている既存 NSAIDs について、BACE1 に対して阻害効果を示すものを抽出した。次に、最も強い阻害活性を示した Flurbiprofen について、種々の誘導体を合成し、それらの BACE1 阻害に対する効果を比較した。

【結果・考察】既存 NSAIDs をスクリーニング評価したところ、右図に示すような構造内にビフェニル骨格を持つ化合物が BACE1 に対して比較的強い阻害効果を示すことが分かった。特に、Flurbiprofen は最も強い阻害効果を示した。また、Flurbiprofen をリード化合物とする種々の誘導体を合成し、BACE1 に対する阻害効果を調べたところ、芳香環に結合する官能基の種類や結合位置、フッ素原子の有無に依存して阻害活性が変化することが分かった。これらの結果は、ビフェニル構造を持つ化合物を基盤とする BACE1 阻害薬の開発における重要な知見であると考えられた。

