



逆転のアプローチで アルツハイマー病治療の創薬を目指す

舟本 聡 医生命システム学科 准教授

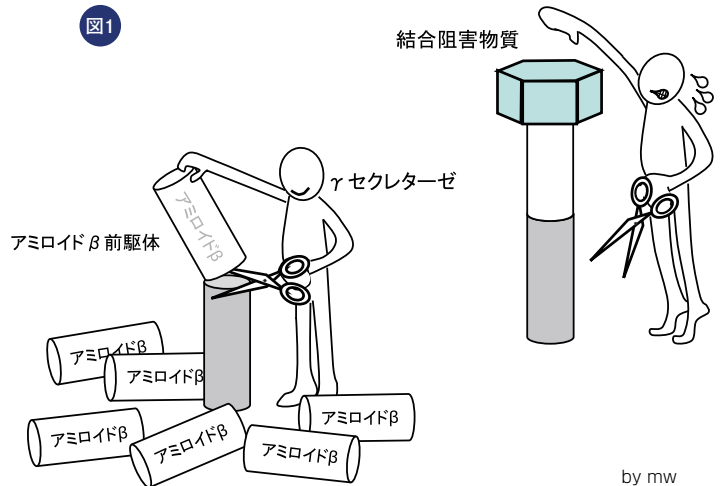
分子の機能と役割を解析し 病気発症のメカニズムに迫る

アルツハイマー病は、認知症の中で最も患者数が多い病気で、記憶障害や人格崩壊、運動機能の低下など様々な症状が現れます。現在、処方されている薬は対処療法的なもので、根本的な治療はなかなか難しいそうです。「発症を予防したり、発症しても進行を遅らせるような薬を開発できないでしょうか」と話すのは、医生命システム学科の舟本聡准教授。

アルツハイマー病の原因の一つとして、脳内にアミロイドβというタンパク質が凝集・蓄積し、その結果、神経細胞の働きが阻害されると考えられています。このアミロイドβは、γセクレターゼと呼ばれる酵素がハサミのように作用して、アミロイドβ前駆体というタンパク質を切断することによって産生されます。では、γセクレターゼのハサミの働きを抑えれば、すべての問題が解決するのでしょうか？ 実は、この酵素はアルツハイマー病を引き起こすために体内に存在しているだけでなく、生きていくのに必要な細胞の正常な機能に関わる重要な役割を果たしています。動物実験では、γセクレターゼの活性を抑えたマウスには、さまざまな異常が見られたそうです。今までの多くの予防・治療戦略はこの酵素側に焦点が当てられてきましたが、舟本准教授はアプローチの方法を逆転し、酵素によって切られるタンパク質側に注目。「タンパク質が酵素によって切られるならば、タンパク質が酵素と出会わないようにすればいいと考えました」と話します。

失敗が成功を生む!? “切られにくい”独自モデルを作成

新発見につながるきっかけは、意外なところに転がっていました。ある時、舟本准教授は別の研究目的で、アミロイドβ前駆体に出会っている（結合している）状態のγセクレターゼを細胞から取り出そうとしていました。ちょうど魚釣りのように、エサ（アミロイドβ前駆体）に釣り針をつけて、食いついた魚（γセクレターゼ）を釣り上げようとする手法です。ところが、何度挑戦しても釣り針がついたままのアミロイドβ前駆体だけしか取れず、う



まくいきません。ところが、不思議なことに、アミロイドβ前駆体に仕掛ける釣り針の位置を変えてみると、急にγセクレターゼが釣れはじめました。実はアミロイドβ前駆体に仕掛けていた釣り針の場所は、本来γセクレターゼが結合する場所だったのです。釣り針がアミロイドβ前駆体とγセクレターゼの出会いを邪魔していたのです。こうした研究成果をもとに、舟本准教授は、アミロイドβ前駆体とγセクレターゼの結合を阻害する新しい物質を見つけて、アミロイドβ前駆体の切断が起こらないモデルを独自に作成（図1）。マウスを用いた実験では、アミロイドβの産生を抑えることができたといいます。当初の研究に失敗がなければ、この着想に巡りあえなかったそうです。

もちろん、この物質がすぐに薬になるわけではありませんが、「こういう新しい知識を生んだり、それを生み出せる人材を育むのが大学の役割。今後は、製薬会社などとの連携も視野に入りたいですね」。現在、アルツハイマー病の患者数は国内だけで約400万人といわれています。多くの患者さんの願いと希望が、舟本准教授の研究に託されているようです。

教員の横顔 Satoru Funamoto

「アミロイドβ」を切り口に、アルツハイマー病のメカニズムに迫ろうと考えている。趣味はスノーボードとウインドサーフィン。特に、北海道のパウダースノーで鍛えたスノーボードは20年以上のキャリアを誇る。「風を切る爽快感が最高！」と話す。