

テーマ: アルツハイマー病の診断・治療に 有用なクルクミン誘導体

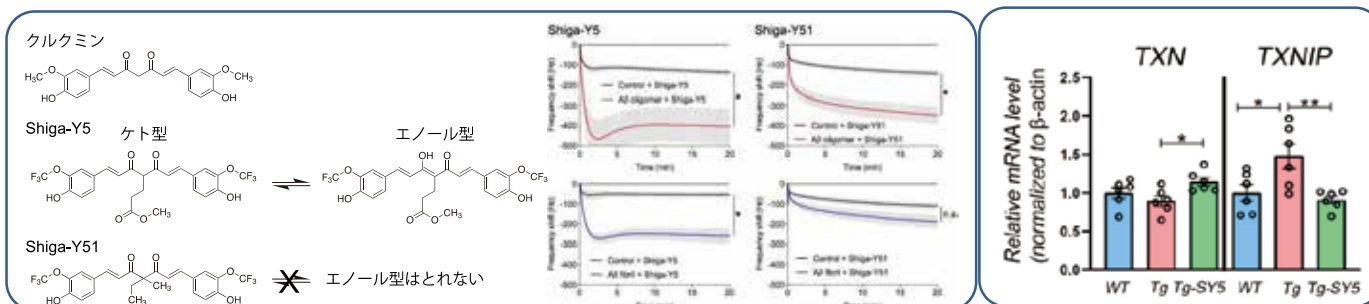
■ 背景

アルツハイマー病(AD)では認知機能が低下するずっと以前から脳内にアミロイドβ (Aβ)が蓄積し始める。Aβは凝集しやすく、脳内で可溶性オリゴマーや不溶性フィブリルを形成する。脳内Aβ蓄積量を知ることは早期(発症前)診断に有用であり、最近ではポジトロン断層撮影法を用いたAβフィブリルの測定が実用化されつつある。一方、Aβオリゴマーを測定する方法はない。AβオリゴマーこそがADの毒性本体と考えるオリゴマー仮説が提唱されていることから、Aβオリゴマーの蓄積量を知ることができれば、優れた診断法としてだけでなく、病態解明や治療薬の創出にもつながることが期待される。

■ 神経診断治療学部門の研究成果

我々は放射性核種を用いない診断法として¹⁹F-MRIを用いる画像診断法を開発してきた。プローブとしてF含有クルクミン誘導体を合成・評価し、以下に示すユニークな結果を得ている。

①クルクミン誘導体のケト・エノール互変異性がAβオリゴマーおよびAβフィブリルへの結合性の鍵となる、②ケト・エノール互変異性をとるShiga-Y5はAβオリゴマー及びAβフィブリルへ同程度の結合親和性を示すが、ケト型しかとらないShiga-Y51はAβオリゴマーに結合するが、Aβフィブリルには結合性を示さない(Biomaterials, 2021、JAD, 2011)、③Shiga-Y5およびShiga-Y51は血液脳関門を通過して脳内に到達する(Biomaterials, 2021)、④¹⁹F-MRIを用いてADモデルマウス脳内のShiga-Y5およびShiga-Y51の画像化(Neuroscience, 2011; Molecules, 2021)、⑤Shiga-Y5はADモデルマウスの認知機能障害とAβ蓄積を軽減する(Neurobiol Aging, 2015)、⑥Shiga-Y51はThioredoxinを誘導し、TXNIPを低下することで脳内を抗酸化状態へ導く(Molecules, 2021)。



■ 共同研究

我々はユニークな特性を持つクルクミン誘導体を見出しているが、実用化には更なる結合親和性向上および安全性確保が必要と考えている。神経難病研究センターはADに関する様々な知見があり、附属病院とタイアップして患者サンプルを利用することも可能である。我々と協働して課題に取り組んでくれる企業を求めています。

■ 神経難病研究センターのホームページ

<https://mnrc.jp/>