

アルツハイマー病 (AD) の予防・根本的治療には発症の原因となるアミロイド β ペプチド (Aβ) を脳内から取り除く必要がある。脳内 Aβ の生理的分解に関わるネプリライシン (NEP) の発現は孤発性 AD の早期から大脳皮質・海馬で部位選択的に NEP の発現が 50 % 近く低下することから、NEP 活性の増強は新規かつ原因に即した創薬の作用点になり、NEP 活性を 2 倍程度増強出来れば治療に大きく貢献できる。本研究において NEP 活性を増強する低分子化合物の取得を目指し、天然化合物ライブラリーのスクリーニングにより候補化合物としてカテキン類を見出した。カテキン類が AD 病態を改善するという報告は以前からあるが、水溶性が高いため腸管での吸収効率や脳内移行性などの生体内利用率に問題があった。そこで、(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCg) にアルキル基を導入して脂溶性を付与した誘導体を創製したところ、NEP 活性を EGCg 以上に増強 (2.5–4.0 倍弱) するばかりか、Aβ の産生を抑制する α セクレターゼ活性の増強作用も併せ持つことが明らかになった。マウスに脳内注入する実験で、そのうち、少なくとも一つの化合物については、*in vivo* で NEP の発現を増強することが分かった。これらの脂溶性カテキン誘導体は産生系と分解系を同時に制御して、効率よく脳内 Aβ を低下させることができるため、根本的 AD 治療薬の有力な候補になると考えられる。また、カテキンによる NEP 増強を仲介する分子 (カテキン結合タンパク質) の同定にも成功し、今後はこの分子の作用機序を詳細に解析していく予定である。

*In vitro* および *in vivo* における脂溶性カテキン誘導体による NEP 活性増強作用

