

シーズ名	ACE ドメイン特異性をもつ ACE 促進/阻害薬の開発	分類：9
所属 / 職 / 氏名	薬学部神経科学講座 / 特任講師 / 鄒 鶴 (ZOU KUN) 薬学部神経科学講座 / 教授 / 駒野 宏人	
キーワード	アンギオテンシン変換酵素(ACE)、ACE 阻害薬、アルツハイマー病(AD) アミロイドベータ蛋白(Aβ)、高血圧	

どんな技術？

一言アピール

**ACE の Aβ 変換活性を促進する薬剤および angiotensin I 変換作用を特異的に阻害する新規 ACE 阻害薬を開発する。**

アンギオテンシン変換酵素(ACE)は、angiotensin I を、血圧上昇作用を持つ angiotensin II に変換するプロテアーゼである。多くの ACE 阻害薬が、高血圧症治療のために臨床で用いられているが、一部の ACE 阻害薬はアルツハイマー病 (AD) の発症リスクを増加させることが報告されている。しかしながら、そのメカニズムは不明である。AD では、アミロイド β 蛋白(Aβ)が発症の責任分子と考えられているが、我々は、ACE の新規活性として、神経毒性の強い Aβ42 を神経保護作用のもつ Aβ40 に変換する活性(Aβ 変換活性)を有することを見いだしている (参考資料 1)。また、興味深いことに、Aβ 変換活性とアンギオテンシン変換活性が、それぞれ異なる活性ドメイン上に存在することを明らかにした(図 1、参考資料 2)。

これらの結果から、ACE の N 端ドメインがもつ Aβ 変換活性を促進する薬剤が AD の新規治療薬として有用であり、一方、ACE の C 端ドメインがもつアンギオテンシン変換作用を特異的に阻害する薬剤が高血圧症患者の AD 発症リスクを低減できると考えられる。

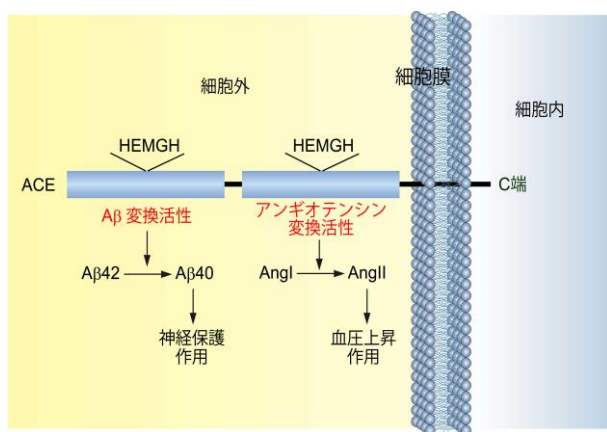


図 2. ACE の異なる活性ドメインに存在する Aβ 変換活性とアンギオテンシン変換活性

ACE は、type I 膜貫通型蛋白質で、その N 端側活性ドメインが Aβ 変換活性を持ち、C 端側活性ドメインがアンギオテンシン変換活性を持つ。HEMGH, メタロプロテアーゼ活性モチーフ。

何に使えるの？

1. 新規アルツハイマー病の予防・治療薬
2. 新規高血圧症治療薬(ACE 阻害薬)

関連特許

関連資料等

1. Zou K. et al., *J Neurosci*, 27:8628-8635, 2007.
2. Zou K. et al., *J Biol Chem*, 284:31914-20, 2009.