

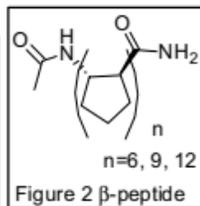
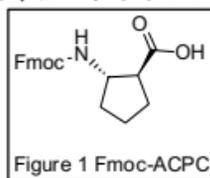
$\gamma$ セクレターゼ阻害能をもつフォルダマーの開発

○今村 優希<sup>1</sup>, 梅沢 直樹<sup>1</sup>, 加藤 信樹<sup>1</sup>, 渡邊 直登<sup>2</sup>, 富田 泰輔<sup>2</sup>, 岩坪 威<sup>2</sup>, 樋口 恒彦<sup>1</sup>(<sup>1</sup>名市大院薬, <sup>2</sup>東大院薬)

【緒言】 $\gamma$ セクレターゼはアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )のC末端を切断するプロテアーゼである。A $\beta$ の蓄積はアルツハイマー病(AD)の発症に深く関与すると考えられており、 $\gamma$ セクレターゼ阻害剤はADの治療薬となる可能性がある。筆者らは強固なヘリックス構造をとり、プロテアーゼに分解されないフォルダマー(特異的かつコンパクトな立体構造をとる非天然型ポリマー)がヘリックス性阻害剤になると考え、研究に着手した。

【方法】フォルダマーとして $\beta$ ペプチド( $\beta$ アミノ酸のオリゴマー)に着目した。中でもACPCからなる $\beta$ ペプチドは強固にフォールドし、 $\alpha$ ヘリックスに近い構造をとることが知られている。

Fmoc-ACPCは文献記載の方法に従って合成した(Figure 1)。通常のFmoc固相合成法を用いてACPCのみで構成される6mer, 9mer, 12merを合成した(Figure 2)。



【結果と考察】合成した $\beta$ ペプチドは、CDスペクトルからヘリックス構造をとることが確認された。また、アミノ酸数が増えるに従って、ヘリックス構造がより安定となることが示唆された。*In vitro*で活性を検討したところ、6merは阻害能を持たないが、9mer及び12merは阻害能を有すること、9merより12merが強い阻害活性を示すことが明らかとなった。培養細胞を用いた検討でも同様の結果が得られ、9mer, 12merとも既知のヘリックス性阻害剤と比較して強い阻害能を示した。部分的にACPCのエナンチオマーを導入した $\beta$ ペプチドでは阻害活性が大幅に減少し、ヘリックス構造が阻害活性の発現に重要であることが示された。また既知の阻害剤を基にした光親和性プローブとの競合実験を行った結果、ヘリックス構造をとる $\beta$ ペプチドが $\gamma$ セクレターゼの基質認識部位を阻害することが明らかとなった。