

29TF-am04

アルツハイマー病研究における“クリックペプチド”の利用：単量体 A β の産生とその凝集

○平山 雄太¹, 谷口 敦彦¹, 相馬 洋平¹, 向井 秀仁¹, 木村 徹¹, 林 良雄³, 松崎 勝巳², 木曾 良明¹(¹京都薬大, ²京大院薬, ³東京薬大薬)

【目的】アルツハイマー病の原因物質と考えられる A β 1-42 は低水溶性・高凝集性であるため、その病的な凝集過程を実験系で再現することは困難である。我々は本問題を克服するためのクリックペプチド戦略を提唱しており、今回はその有用性を生化学的・物理化学的実験により検証することを目的とした。

【結果および考察】クリックペプチド自身はランダムコイル構造を維持し、凝集を起こさなかった。これは、ペプチド主鎖の内部に導入された O-アシルイソペプチド部位において主鎖 N-H に起因する水素結合が存在しないためと考えられる。また、クリックペプチドは生理的条件下において O-to-N 分子内アシル転位反応により、半減期 10 秒で A β 1-42 へ変換し、これはランダムコイルの単量体であった。さらに、この A β は経時的な会合・凝集を起こした。保存および操作中は水溶性・非凝集性プレカーサーであるクリックペプチドとして扱い、系内で A β をすばやく産生することで、単量体 A β を起点とした本来の凝集過程により近いと思われるアッセイ系を確立できる可能性がある。(参考文献) Taniguchi, A. *et al.* (2009) *ChemBioChem*, 10, 710-715.

