

30L-pm07

アミロイドβ凝集と酸化ストレス状態の解析に向けた多機能性ニトロキシドの開発
○水戸 文弥¹, 山崎 俊榮¹, 伊藤 優子¹, 貞末 裕美¹, 白濱 ちさと¹, 酒井 浄²,
内海 英雄², 山田 健一¹(¹九大院薬, ²九大レドックスナビ)

【目的】アミロイドβ蛋白質 (Aβ) の凝集・毒性発現は、アルツハイマー病の原因の一つであり、活性酸素種やフリーラジカルが密接に関係している。しかしながら、Aβの凝集過程と酸化ストレス状態を同時に解析できるプローブ剤は存在しない。そこで、本研究では常磁性化合物ニトロキシドのスピラベル剤やプローブ剤としての特徴に着目し、Aβ結合型蛍光ニトロキシドを開発することとした。具体的には、凝集塊を認識するニトロキシドを合成し、結合能、凝集抑制能、及び凝集過程の酸化ストレス状態を評価した。

【方法】Aβ結合ニトロキシドは、6-methoxybenzothiazoleaniline をリード化合物として設計し、合成した。結合能は、蛍光分析法と ESR スペクトルにて評価した。凝集抑制能は、Thioflavin T 法にて評価した。さらに、凝集過程におけるニトロキシドの蛍光強度の変化を測定した。

【結果及び考察】結合能を評価したところ、ニトロキシドの濃度依存的に結合量が増加し、ESR スペクトルには異方性が認められた。一方、抑制能に違いが見られ (Fig. 1)、凝集過程のレドックス状態が変動していることが示唆された。この作用にはラジカル部位と結合能の両方が寄与している。さらに、凝集に伴いニトロキシドの蛍光強度が増加し、酸化ストレスを捉えていることが示唆された。このような化合物は、標的分子の動態と酸化ストレス状態を同時かつ多角的に捉えるプローブとして期待される。

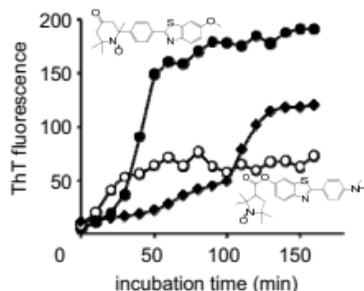


Figure 1. ThT fluorescence during Aβ aggregation. Aβ alone (◆); Aβ in the presence of nitroxide (●, ○).