

# 29pmA-085

カテキンをテンプレートとしたアルツハイマー病予防薬の開発

○大野 彰子<sup>1</sup>, 荒井 卓也<sup>3</sup>, 中西 郁夫<sup>2</sup>, 松本 謙一郎<sup>2</sup>, 中川 秀彦<sup>3</sup>,  
宮田 直樹<sup>3</sup>, 栗原 正明<sup>1</sup>, 福原 潔<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国衛研, <sup>2</sup>放医研, <sup>3</sup>名市大院薬)

【目的】アルツハイマー病患者の脳内に高発現しているアミロイドβ蛋白質(Aβ)は、老人斑への凝集過程で活性酸素を発生して神経細胞毒性を示すことが報告されている。我々はこのメカニズムに着目して、Aβの凝集阻害とアミロイド繊維から発生する活性酸素を消去する新たなアルツハイマー病の予防薬の開発を行っている。今回は代表的な天然抗酸化剤のカテキンにAβの凝集を阻害する構造としてプロトンドナーとアクセプターの両方を併せ持つニンヒドリン骨格を導入した化合物(**1**)を合成し、抗酸化活性およびAβに対する作用を明らかにした。

【方法・結果】カテキンとニンヒドリンを1ステップで反応後、HPLCで精製して収率81%で**1**を得た。MassおよびNMRで構造解析した結果、**1**はニンヒドリンがカテキンのA環とC環に架橋結合している構造であることがわかった。**1**のラジカル消去活性は、カテキンの約2倍を示した。Aβ(1-42)の凝集に対する阻害効果は、カテキンが殆ど示さないのに対し、**1**は強力に凝集を阻害した。また、凝集したAβに対して**1**は溶解作用を示した。神経細胞(SH-SY5Y)をAβ(1-42)存在下で培養すると細胞毒性がみられるが、**1**を添加すると毒性は大きく軽減した。一方、カテキンはAβ(1-42)による神経細胞毒性に殆ど影響を与えなかった。

【考察】カテキンにニンヒドリンを付加させた**1**は強力な抗酸化作用とともに、Aβの凝集反応の阻害とアミロイド繊維の溶解の促進によって、神経細胞毒性を大きく軽減することから、アルツハイマー病による脳機能障害の予防薬となることが強く示唆された。

