

28L-am01S

AD 治療薬の開発を指向した $A\beta_{1-40}$ および $A\beta_{1-42}$ の C 末端モチーフを有するビタミン E 誘導体の合成と $A\beta$ 凝集阻害能の解析

○荒井 卓也^{1,2}, 大野 彰子², 柿澤 多恵子^{3,2}, 中川 秀彦¹, 小澤 俊彦⁴, 栗原 正明², 福原 潔², 宮田 直樹¹ (1名市大院薬, 2国衛研, 3工学院大工, 4横浜薬大薬)

【目的】アミロイド β ($A\beta$) はアルツハイマー病 (AD) の原因タンパク質と考えられており、主に 40 または 42 のアミノ酸残基からなる $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ が存在する。 $A\beta$ は分子間で β シート構造を形成することで凝集し、脳に沈着する。その際、 $A\beta$ の C 末端ペプチド部位が重要な役割を担うと指摘されている。また凝集過程で発生する活性酸素が神経細胞毒性の一因であると考えられている。そこで、この作用機序を妨げることができれば AD の進行の抑制が可能と考え、 $A\beta_{1-40}$ および $A\beta_{1-42}$ の C 末端モチーフ ($A\beta_{n-40}$ 、 $A\beta_{n-42}$) を $A\beta$ と相補的に結合する構造として利用し、そこに抗酸化活性を持つビタミン E の芳香環部分 (Trolox: Tx) を導入した $TxA\beta_{n-40}$ 、 $TxA\beta_{n-42}$ を設計・合成し、AD 治療薬としての有効性を検討することにした。

【方法】目的化合物の合成は固相合成法を用いて行った。 $TxA\beta_{n-40}$ については Fmoc-Val-Wang 樹脂、 $TxA\beta_{n-42}$ については Fmoc-Ala-Wang 樹脂を出発原料とし、保護基の除去と Fmoc 保護アミノ酸の縮合を繰り返し、種々の長さを持つペプチドへと伸長した後、Tx の縮合と樹脂の切断により $TxA\beta_{n-40}$ および $TxA\beta_{n-42}$ ($n = 34, 36, 38, 40$) を得た。

【結果と考察】上記の方法により $TxA\beta_{n-40}$ 、 $TxA\beta_{n-42}$ を合成した。これらの化合物はアミノ酸配列の同一性から $A\beta$ に親和性を持ち、C 末端部分の β シート構造形成を妨げて $A\beta$ の凝集を阻害すると考えられる。さらに Tx 構造を有することにより $A\beta$ から発生する活性酸素を消去して神経細胞毒性を抑制することが期待される。本年会では Thioflavin T アッセイ法による $TxA\beta_{n-40}$ 、 $TxA\beta_{n-42}$ の、 $A\beta_{1-42}$ の凝集に対する阻害能の解析結果についても合わせて報告する予定である。