

28L-pm04

新規トング型アミロイドβ凝集阻害剤の設計

○濱田 芳男¹, 宮本 奈緒子², 木曾 良明³(¹神戸学院大薬, ²京都薬大, ³長浜バイオ大)

【目的】アルツハイマー病(AD)発症の原因物質はアミロイドβペプチド(Aβ)であると考えられており、ADの根本的治療薬として、Aβの産生、凝集、クリアランスに作用する薬物が考えられている。我々はすでにAβ産生の引き金となる酵素であるBACE1の強力な低分子阻害剤の開発に成功している。しかしながらAD患者は高齢者の方が多く、治療には薬剤の長期投与の必要があり、副作用の低減のためAIDS治療のように複数の薬剤の同時投与が効果的であるかもしれない。以上のことから我々はAD克服のため、次の創薬ターゲットとしてAβの凝集阻害剤に着目した。

【方法】固体NMRを使って、いくつかのオリゴマー/フィブリル中におけるAβの立体構造が報告されている。凝集に重要な部分配列であるKLVFFAなど今までに報告されている凝集阻害剤はAβの構造の一部に結合するため、Aβのコンホマーによる特定の分子種を認識するわけではない。これらの凝集阻害剤は阻害メカニズムがクリアではなく、これらを用いたAβの凝集メカニズムの解析や創薬研究の障害となっていた。今回、Lührsらの報告しているAβ分子種に特異的に結合する凝集阻害剤を*in silico*で設計・合成した。

【結果および考察】Lührsらのフィブリル中のAβ₄₂の立体構造は27-31位でターン構造をとっており、この位置にターン構造をミミックするトング型化合物を導入した低分子ペプチドを設計した。残念ながらこの化合物は難溶性であり、凝集阻害活性を調べることはできなかった。次に溶解性を高めるためにペプチドのN末もしくはC末にPEG誘導体を結合した化合物を設計した。この化合物はAβ₄₂に対してKLVFFAより強い凝集阻害活性を示した。アミノ酸配列をずらした化合物は阻害活性が激減したことから、Aβのターン構造を認識しているものと思われる。特定の立体構造によるAβ分子種を認識する阻害剤は抗体を除き世界初であると思われる。AD発症メカニズム研究に有用であると思われる。