

25PB-am093

*in vivo*における光酸素化反応系により酸素化された A β の生化学的解析

○小澤 柁太¹, 谷口 敦彦^{2,3,4}, 城野 柳人², 齊藤 貴志⁵, 西道 隆臣⁵, 相馬 洋平^{2,3}, 堀由起子¹, 金井 求^{2,3}, 富田 泰輔¹ (¹東大院薬機能病態学, ²東大院薬有機合成化学, ³ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト, ⁴東京薬大薬 薬品化学, ⁵理研神経蛋白制御)

【背景・目的】 アルツハイマー病 (AD) に特徴的な病理学的所見の一つである老人斑の主要構成成分はアミロイド β ペプチド (A β) である。脳内における A β の異常凝集及び蓄積が AD 発症の原因と考えられていることから、A β 凝集阻害は AD 治療戦略として有用である。我々は A β が酸素原子付加を受けることで低凝集性を獲得することに着目し、光エネルギーを利用して A β に特異的に酸素を付加する光酸素化触媒を開発し、その凝集抑制効果を明らかにした。そこで脳内における A β 酸素化の可否、治療効果について検証する目的で、脳内に A β が蓄積する AD モデルマウスを用い、*in vivo*における光酸素化反応系の構築と酸素化 A β の検出を検討した。

【方法・結果】 *in vivo*光酸素化反応系として、マウス脳内への触媒のインジェクションと、オプトジェネティクスにおける光ファイバーを利用した部位特異的光照射システムを組み合わせた実験系を構築した。MALDI-TOF-MS で酸素化 A β の検出を検討したところ、光酸素化反応後の脳ライゼートから酸素化 A β のピークが検出され、本触媒は *in vivo*においても反応を進行させることがわかった。次に酸素化 A β の性状を明らかにするために、A β ペプチド及び AD モデルマウス脳ライゼートに対し光酸素化反応後、ウェスタンブロット解析を行った。その結果、反応前には単量体の位置に検出されるバンドが、二量体をはじめとする多量体の位置にシフトし、酸素化反応により A β に構造・性質の変化がもたらされていることが考えられた。

【考察】 光酸素化触媒による A β の酸素化反応は *in vivo*においても起こることが示された。今後脳内 A β の凝集および蓄積に与える影響について検証を進める。