

Amyloid β に特異的に結合し構造制御するクルクミン様物質の開発 Design, Synthesis and evaluation of curcumin analogues toward the amyloid β aggregation inhibitors and imaging agents

二階堂由莉, 佐藤多記, 今野博行 (山形大院理工)

アルツハイマー病の原因物質として考えられている amyloid β ($A\beta$) は, アミノ酸残基 40-42 の凝集性の高いペプチドである. この高度凝集体が神経細胞死を引き起こしアルツハイマー病が発症すると考えられていることから, $A\beta$ の凝集阻害はアルツハイマー病の根本治療となり得る. よって, その阻害剤探索が世界中で活発に行われている.

2004 年小野らはウコンの主成分クルクミンに $A\beta$ 凝集阻害活性があると報告した.¹⁾しかしクルクミンは難水溶性物質であるため, 阻害メカニズムの解析等が非常に難しく, 研究の進展を妨げていた. そこで演者は, クルクミンの芳香環上の置換基及びその位置を変更したクルクミン誘導体を設計, 合成し, 天然物を上回る $A\beta$ 凝集阻害活性を有する水溶性化合物の創成研究を行った.²⁾

設計したクルクミン誘導体の合成はアルドール縮合によって行い, その $A\beta$ 凝集阻害活性はチオフラビン T (ThT) 法を用いて評価した. その結果, 強力な $A\beta$ 凝集阻害 (蛍光強度減少) を示す誘導体 **1** を見出した. フェニル基のオルト位に水酸基を配置することでねじれが生じ, 水溶性が劇的に向上した. また本化合物は高い抗酸化活性と低い細胞毒性を示すことも明らかにした. 一方で, メチルエーテル誘導体 **2** に蛍光強度を増加する効果があることを発見した. 本発表ではこの両者について誘導体 **3** のようなダウンサイジングを含めた詳細な構造活性相関研究の結果ならびにその構造制御メカニズムについての考察を報告する (Fig. 1, 2).

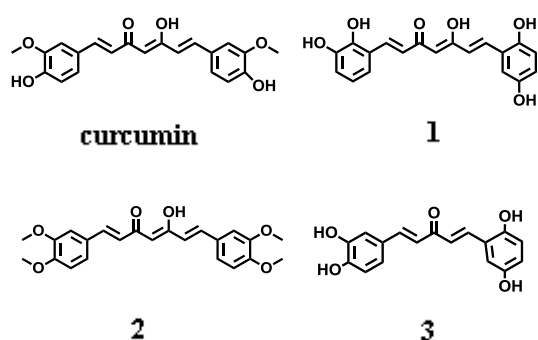


Fig. 1. Curcumin とその誘導体 **1**, **2**, **3**.

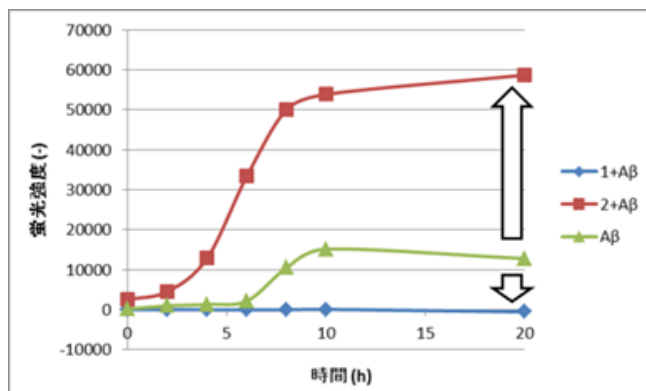


Fig. 2. $A\beta$ と誘導体 **1** あるいは **2** による蛍光強度変化

<参考文献>

- 1) Ono, K.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. *J. Neuro Research* **2004**, *75*, 742-750.
- 2) Endo, H.; Nikaido, Y.; Nakadate, M.; Ise, S.; Konno, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5621-5626.

発表者紹介

氏名 二階堂 由莉 (にかいどう ゆり)
所属 山形大学大学院 理工学研究科
バイオ化学工学専攻
学年 M2
研究室 生物有機化学分野 (今野研究室)

