

チロシン残基糖修飾剤によるアミロイドβの凝集抑制・可溶化

○樋口凜¹、中根啓太¹、池之上達哉²、田中良和¹、佐藤伸一^{1,3}、友重秀介¹、石川稔¹ (¹東北大院生命、²東大院理、³東北大学際研)

Inhibition and solubilization of Amyloid-β aggregation using compounds that modify the sugar structure on tyrosine residue (Graduate School of Life Sciences, Tohoku University¹, Graduate School of Science, Tokyo University², Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University³) **HIGUCHI, Rin¹**; NAKANE, Keita¹; IKENOUE, Tatsuya²; TANAKA, Yoshikazu¹; SATO, Shinichi^{1,3}; TOMOSHIGE Shusuke¹; ISHIKAWA Minoru¹

アルツハイマー病は、認知機能が低下する疾患であり、アミロイドβ(Aβ)がβシート構造に変性・凝集して脳に蓄積することが一つの原因とされている。これが難病である理由として、Aβ凝集体が従来の創薬手法では対応できない *undruggable* なタンパク質であることや、多くの薬は血液脳関門(BBB)を透過するのが困難であることが挙げられる。この課題に対する抜本的な治療戦略を見出すため、変性Aβはβシート間の相互作用によって溶解度が低下し、凝集しているという点に着目した。グリコシル化は翻訳後修飾のひとつであり、タンパク質の凝集を抑制する¹。また、固相合成によってチロシン残基(Tyr10)に糖構造を修飾したAβ1-42は、その凝集が抑制されたと報告されている²。そこでグリコシル化を模倣し、天然型のAβに対して人工的に糖構造を導入することで、糖の水和効果および立体障害によるβシート間の相互作用の低下が変性Aβの溶解度を向上させ、凝集抑制や可溶化に働くことを期待した。また糖構造を有する化合物を用いることで、糖トランスポーター(Glut1)を介したBBB透過を期待した。所属研究グループは、1-methyl-4-arylrazole(MAUra)³が酸化酵素laccaseによる一電子酸化を経て、チロシン残基オルト位と共有結合を形成する修飾法を見出している。この技術を応用して最初にコンセプトを証明すべく、Aβ1-40のTyr10に糖構造を導入する3種類の糖化合物を設計・合成した(Figure 1)。

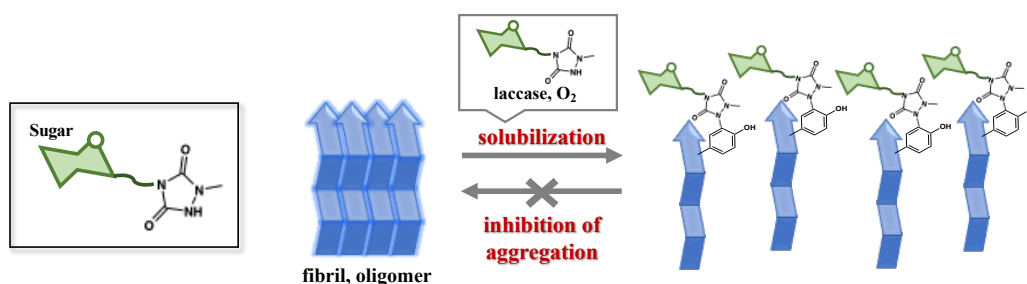


Figure 1. 糖化合物によるAβの凝集抑制・可溶化手法。

Aβに対して糖化合物とlaccaseを加え、HPLCおよびMALDI-TOF MSを用いて修飾反応を追跡したところ、反応の進行が確認された。次に、凝集体に結合すると蛍光を発するThioflavin T(ThT)を用いた蛍光強度変化の測定(ThT assay)やFilter Trap assayによって、Aβの凝集状態を定量評価した。その結果、Aβモノマーの凝集体形成が抑制されること、さらに、予め凝集させたAβ1-40を修飾することで、凝集体が減少することが示唆された。

- 1) Mohammed A.H., Okamoto R., John A.K., Praveem P., Mengjie L., Briony E.F., John D.W., Kajihara Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3, 1164.
- 2) Dangliang L., Qijia W., Wencheng X., Changdong H., Qikai Z., Lu H., Xiaoya W., Yunpeng S., Yeyang M., Xiaohui Z., Yuan W., Xiaomeng S., Cong L., Suwei D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 48, 20216.
- 3) Sato S., Hatano K., Tsushima M., Nakamura H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5871.