

アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略の開発

相馬洋平

東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

ERATO グループリーダー（講師相当）

タンパク質は、一次配列情報に基づきユニークな固有の立体構造へとフォールディングし生命機能を担う。一方で、タンパク質によっては、特異なフォールディングによって、アミロイド凝集体と呼ばれるオリゴマーや線維の凝集体を形成する。アミロイド凝集体の高次構造は、一次配列によらず共通して β シート構造の際立った積み重なりを特徴とする。アミロイド凝集体は細胞傷害性を呈して様々な疾患の原因となり、40 残基程度のアミノ酸から構成されるアミロイド β が凝集して引き起こされるアルツハイマー病はその代表例である。アミロイドタンパク質の凝集を自在に制御できる手法は、アミロイド凝集体の機能の理解、あるいはアミロイド凝集体が引き起こす疾病に対する新たな治療法の開発に繋がると考えられる。そこで我々はこれまで、有機合成化学的な切り口により、アミロイドタンパク質の凝集を制御することのできる独自の方法論の開発を行ってきた。今回、病原性発現に繋がるアミロイドの凝集を制御することのできる人工触媒反応系の開発を中心に研究紹介させていただく予定である。

参考文献：

1. Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma,* Motomu Kanai,* Switchable photooxygenation catalysts that sense higher-order amyloid structures. *Nature Chem.* 8, 974–982 (2016).
2. Youhei Sohma,* Medicinal Chemistry Focusing on Aggregation of Amyloid- β . *Chem. Pharm. Bull.* 64, 1–7 (2016).
3. Tadamasa Arai, Takushi Araya, Daisuke Sasaki, Atsuhiko Taniguchi, Takeshi Sato, Youhei Sohma,* Motomu Kanai,* Rational Design and Identification of Non-Peptidic Aggregation Inhibitor of Amyloid- β Based on a Pharmacophore Motif Obtained from *cyclo*[-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-]. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 8236–8239 (2014).
4. Atsuhiko Taniguchi, Daisuke Sasaki, Azusa Shiohara, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Youhei Sohma,* Motomu Kanai,* Attenuation of the aggregation and neurotoxicity of amyloid- β peptides by catalytic photooxygenation, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 1382–1385 (2014).