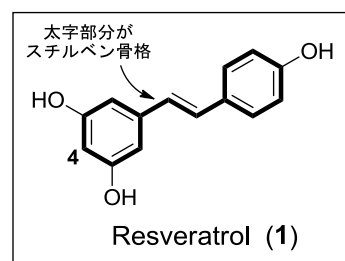


スチルベン骨格を基盤とした新規アルツハイマー病治療薬の創製研究

薬化学研究室 木村真也

当研究室では、アルツハイマー病の根本治療薬の創製を目的として、タイのマヒドン大学との共同研究を展開している。すなわち、スチルベン骨格を基盤に各種誘導体を合成し、アミロイドβ凝集阻害やβ-セクレターゼ阻害等を指標に生物活性評価を行っている。本セミナーでは、下記 3 点の内容について報告する。



- 1) レスベラトロール (1) を直接 *C*-または *O*-アルキル化して得た混合物をカラムクロマトにより分離し、それぞれのアルキル体の生物活性試験を実施した。その結果、アミロイドβ凝集阻害活性の発現において、フェノール性水酸基の存在が必須であり、また、4 位への置換基の導入が効果的であることが明らかになった。なお、4 位置換レスベラトロール群を効率的に供給するため、1 から 3 段階での変換経路を確立した。¹⁾
- 2) 4 位置換基が生物活性に与える影響を調べるため、先に確立した経路により、4 位に様々な置換基を導入した新規レスベラトロール誘導体を合成し、その生物活性を検定した。その結果、アミロイドβ凝集阻害活性において、特にホルミル基の存在が生物活性を増強することがわかった。現在、継続して各種誘導体合成を行っている。
- 3) より多様な誘導体合成を視野に入れ、2 種のベンゼン誘導体の Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりスチルベン骨格を別途合成する経路について検討した。まず、スチルベンのフェノール性水酸基の数・位置に関する構造活性相関研究に着手した。

1) T. Puksasook *et al.*, *J. Nat. Med.*, **80**, 1541-1547 (2017).