

第456回 発生研セミナー

アミロイドを選択的に分解・除去する化学触媒

金井 求 教授

東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

【日時】2023年3月15日(水) 15:00~16:00

【場所】発生医学研究所 1階カンファレンス室 ※Zoomでの開催はありません

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの認知機能障害を伴う中枢性アミロイド疾患や野生型アミロイドトランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシスなどの全身性アミロイド疾患は、タンパク質の異常凝集体であるアミロイドが体内に異常蓄積して毒性を発現することによって惹起されると考えられる。37種類以上のアミロイド疾患が知られているが、その大部分に対して有効な薬物治療法が存在しない。そのため、現状において多くの患者や家族が苦しんでいるだけでなく、高齢化社会の進行に伴ってさらに甚大な社会的・経済的損失を引き起こすことが明確に予測されている。アミロイド疾患は、21世紀前半において人類が取り組むべき最大の疾患標的の一つであり、早期診断法の確立と相まって、その根治療法の創出は **unmet medical needs** の代表と言える。

我々は、生体内で化学触媒が酵素に代わって生命維持に関連する反応を促進し、生命の反応相を直接標的とした生命現象操作技術や創薬概念 (触媒医療) を創成することを目指して研究を行っている。その過程で、光刺激によりアミロイドを動物体内で選択的に酸素化・分解する化学触媒を開発した [1]。アルツハイマー病モデルマウス脳内で凝集アミロイド β ($A\beta$) を化学触媒により酸素化することで、脳内 $A\beta$ が有意に減少することを見い出し、これがミクログリア細胞による酸素化 $A\beta$ 選択的な貪食作用によるものであることを明らかとした [2]。

本発表では、 $A\beta$ に対する光酸素化触媒の開発過程と光酸素化触媒のトランスサイレチンへの応用について議論する。

参考文献

[1] 総説 “Chemical catalyst-promoted photooxygenation of amyloid proteins” Yohei Sohma, Taka Sawazaki, Motomu Kanai. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 10017-10029.

[2] “Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces amyloid- β levels in the brains of Alzheimer’s disease model mice” Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Yusuke Shimizu, Atsuhiko Taniguchi, Takanobu Suzuki, Wenbo Wang, Yung Wen Chiu, Reiko Koike, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Sho Takatori, Youhei Sohma, Motomu Kanai, and Taisuke Tomita. *Brain* **2021**, *144*, 1884-1897.

金井先生は、令和4年度発生医学の共同研究拠点事業の共同研究に採択されております。

【連絡先】発生医学研究所 分子細胞制御分野 山中 邦俊(内線6579)