

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16312

研究課題名（和文）クロロアルケン型ペプチドミメティックを活用したA の凝集機構の解明と創薬展開

研究課題名（英文）Elucidation of aggregation mechanism of amyloid-Beta utilizing chloroalkene type peptidomimetic and its drug discovery

研究代表者

小早川 拓也（Kobayakawa, Takuya）

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：30801526

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究成果はクロロアルケン型ペプチドミメティックの効率的に合成できる方法論の確立を行った。具体的には、Evans syn aldol反応と市川アリルシアナート転位を鍵反応とすることで、目的とするCADIを短工程にて合成することに成功した。
さらに、アルツハイマー型認知症の原因物質のひとつであるアミロイドペプチドに対する高い凝集阻害活性を有することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果はこれまで滞っていたペプチドミ医薬品を加速させる戦略ツールを提供するものである。
さらに、クロロアルケン型ペプチドミメティックの有効性として、アルツハイマー型認知症の原因とされるアミロイドの凝集を阻害することも明らかとしている。本成果はアルツハイマー型認知症に限らず、種々の疾患に対するペプチドミメティックの有効性を示すものであり、今後のペプチド創薬に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：This research result established a methodology that can efficiently synthesize peptide mimetics.
Furthermore, we have found that chloroalkene type peptidomimetic have high aggregation inhibitory activity against amyloid peptide, which is one of the causative substances of Alzheimer's disease.

研究分野：ペプチドミメティック

キーワード：ペプチドミメティック クロロアルケン型ジペプチドイソスター アミロイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

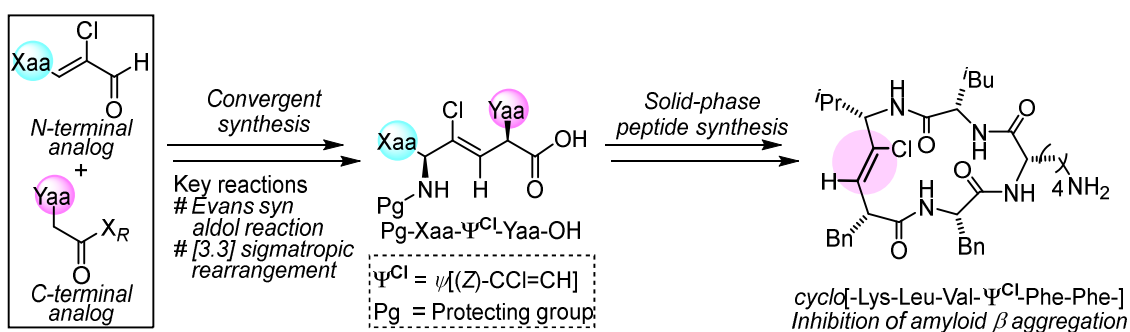
記憶や思考能力障害の症状を引き起こすアルツハイマー病 (AD) は日常生活の単純な作業能力を損失する可能性のある疾患であり、治療薬の創出は急務である。アルツハイマー病の発症はアミロイド β ペプチド ($A\beta$) の凝集に伴う神経毒性によるものが有力視されており、凝集阻害可能なペプチド性リード化合物も報告されている。しかし、現在までにペプチドを起源とした機能性分子の創製には至っていない。

2. 研究の目的

本研究ではペプチドの構造解析、機能維持および向上を指向したペプチドミメティック (クロロアルケン型ジペプチドイソスター: CADI) をケミカルツールとするための CADI の新規合成戦略の開発および、新規のペプチドミメティックを基盤とした $A\beta$ の凝集阻害の向上を目指した。

3. 研究の方法

ペプチドミメティック、特に CADI を“収束的”に合成戦略を立案した。すなわち、N 末端と C 末端アミノ酸に相当するアナログを別々に調製し、コンジュゲートさせる方法である。具体的には Evans syn aldol 反応で N 末端と C 末端アミノ酸に相当するアナログをコンジュゲートさせた後に、[3.3]-シグマトロピー転位 (市川アリルシアナート転位) を経ることで、目的とする CADI が合成できるものとした。また、本戦略で得られたペプチドミメティックをペプチド固相合成と組み合わせることで、阻害能が期待される環状ペプチドミメティックの合成を行った。



4. 研究成果

本研究成果によって、これまでに多彩に合成が困難であったペプチドミメティックの合成が可能となった。特に、N 末端アナログと C 末端アナログを個別に用意可能であれば、収束的にペプチドミメティックの合成できる戦略となっている。

また、本ペプチドミメティックの応用として、アルツハイマー型認知症の原因と物質とされるアミロイド β ペプチドの凝集阻害実験を行った。その結果、ペプチドミメティック含有の分子は優位な凝集阻害活性を示した。

この結果は、今後のアルツハイマー型認知症への創薬展開だけでなく、より多くの疾患にも適

用することで、ペプチド創薬に貢献できるものと期待される。さらに、中分子ペプチドライブラリーが構築されつつある現在では、本成果で挙げたペプチドミメティックは次世代型創薬の一つを提供するものであり、今後ペプチド創薬の分野が広く利用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayakawa Takuya, Tamamura Hirokazu	4. 巻 77
2. 論文標題 Development for Peptidomimetic Chemistry based on Chloroalkene Structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 904 ~ 911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 東 知佳, 小早川 拓也, 玉村 啓和
2. 発表標題 ペプチドミメティックを指向したクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 知佳, 小早川 拓也, 辻 耕平, 玉村 啓和
2. 発表標題 ペプチドミメティックを指向したクロロアルケン型ジペプチドイソスターの新規合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 優基, 小早川 拓也, 谷口 敦彦, 林 良雄, 玉村 啓和
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害活性を有する環状ペプチドへのCADI 導入の効果
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Watanabe, Takuya Kobayakawa, Atsuhiko Taniguchi, Yoshio Hayashi, Hirokazu Tamamura
2. 発表標題 Development of peptidomimetic inhibitors for aggregation of amyloid beta
3. 学会等名 The 56th Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小早川拓也, 玉村啓和	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社技術情報協会	5. 総ページ数 676
3. 書名 医薬品モダリティの特許戦略と技術開発動向～核酸医薬・ペプチド・次世代抗体・遺伝子治療・再生医療・細胞治療など～ 第3章 ペプチド医薬に関連した今後の特許戦略と開発動向 5節 ペプチドミメティック技術の現状と今後の動向	

1. 著者名 小早川拓也, 玉村啓和	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 265
3. 書名 ペプチド創薬の最前線 第6章 ペプチドミメティックを活用した中分子型創薬リードの創製	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関