

最新研究の紹介

ケト型のクルクミン誘導体はA β オリゴマーに結合するがフィブリルには結合しない

論文タイトル

Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A β oligomers but not fibrils

掲載誌

Biomaterials

[10.1016/j.biomaterials.2021.120686](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120686)

執筆者

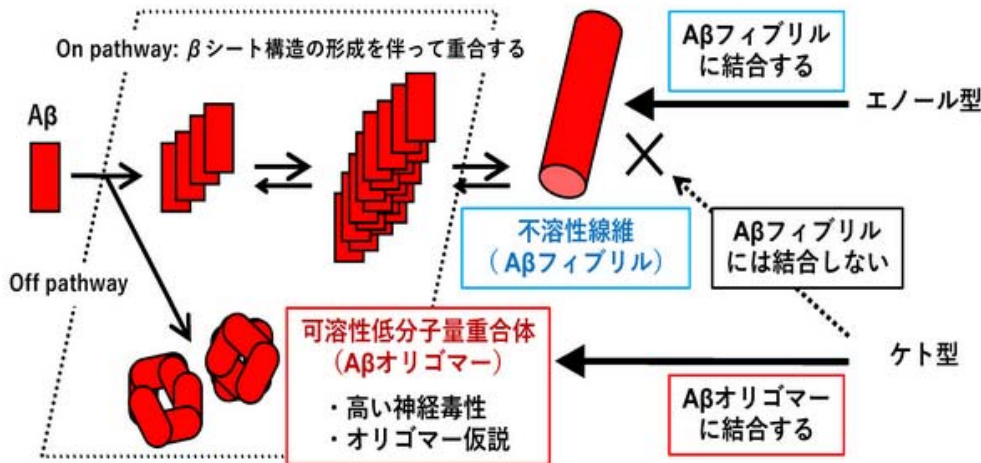
Daijiro Yanagisawa¹, Tomoko Kato¹, Hiroyasu Taguchi, Nobuaki Shirai, Koichi Hirao, Takayuki Sogabe, Takami Tomiyama, Keizo Gamo, Yukie Hirahara, Masaaki Kitada, Ikuo Tooyama^{*}

¹Equally contribution, ^{*}Corresponding author (太字は本学の関係者)

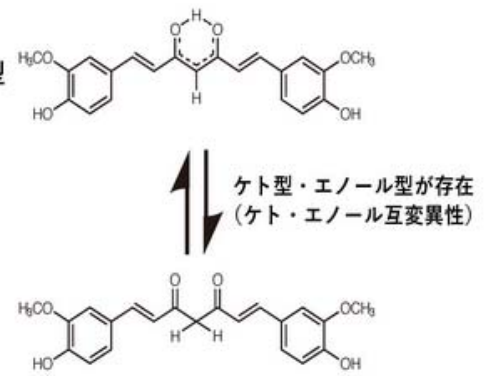
論文概要

アルツハイマー病は認知症の原因の6割以上を占める疾患ですが、有効な根本治療薬は開発されていません。アルツハイマー病の発症と病態進行にはアミロイド β (A β) の凝集体形成が深く関わっています。最近の研究では、古くから知られていた老人斑を形成しているA β フィブリルではなく、可溶性低分子量凝集体 (オリゴマー) がアルツハイマー病の発症と病態進行のトリガーであるとの仮説が提唱されています。しかし、生体内のA β オリゴマーの挙動を解析する方法はなく、その役割の多くが不明のままです。我々はクルクミンのケト・エノール互変異性に着目した研究を進めてきました。クルクミンはA β のフィブリルとオリゴマーの両方に結合性を示す低分子化合物です。クルクミンにはケト型とエノール型の互変異性体が存在しますが、A β フィブリルとの結合時にはエノール型をとっています。一方、ケト型ではA β フィブリルとの結合性が著しく低下しています。本研究では、これまでの知見を基に、「クルクミンのケト型はA β オリゴマーに選択的に結合する」と仮説を立て、この仮説を、ケト型クルクミン誘導体Shiga-Y51を用いた実験によって証明しました。さらに、Shiga-Y51が血液脳関門を通過することや脳への集積量がアルツハイマー病モデルマウスで増加することを明らかにしました。本研究はケト型クルクミン誘導体がA β オリゴマーのイメージングプローブとして有用である可能性を示唆するもので、A β オリゴマーの理解とアルツハイマー病の病態解明に寄与することが期待される成果です。

アルツハイマー病の脳内ではアミロイドβ (Aβ) が凝集体を形成する

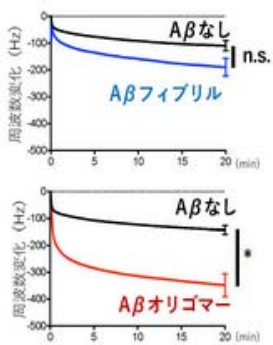


クルクミン

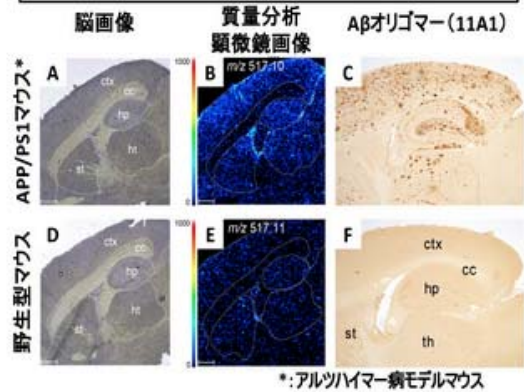


Shiga-Y51はAβオリゴマーに選択的に結合する

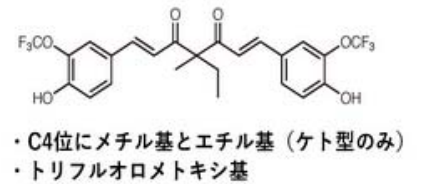
QCMによる結合性試験



Shiga-Y51はアルツハイマー病モデルマウスの脳内に移行してAβオリゴマーに結合する



Shiga-Y51



- Aβオリゴマーに選択的に結合する
 - 脳に移行してAβオリゴマーに結合する
- Aβオリゴマーのイメージングに有用

文責

柳沢大治郎 (神経難病研究センター)、遠山育夫 (研究等担当理事)