

理化学研究所田中中生体機能合成化学研究室と、愛媛大学大学院理工学研究科の共同研究グループは、酸化ストレス条件下で、アクロレインとポリアミンから速やかに生成される8員環化合物が、アミロイドペプチド(Aβ)の凝集を阻害し細胞毒性を中和することを発見した。今回の研究成果は、酸化ストレス疾患の発症メカニズムの究明や治療法の開発に貢献するものと期待できる。

生体内で活性酸素が作られると、蛋白質や脂質、あるいは核酸(DNAやRNA)と反応し、生体にダメージを与える(酸化ストレス)。アルツハイマー病や癩、脳梗塞、慢性疾患など、酸化ストレスを原因とする疾患では、細胞に対して強い毒性を持つアクロレインが過剰に発生し、この分子が酸化ストレスをさらに進行させると考えられてきた。

今回、共同研究グループ

8員環化合物 Aβ凝集を阻害 アクロレインとポリアミンから生成

理研グループ

は、アクロレインの反応性を有機化学的に解析すると、アクロレインがポリアミンと生体内(細胞内)に存在する濃度で速やかに反応し、8員環化合物が効率よく生成されることを発見した。この反応は、最初に生成す

る2分子の共役イミンが「4+4」環化反応(4原子と4原子が結合する過程)を経て進行した結果だった。

アクロレインがポリアミンなど、様々な生体内アミンと反応して共役イミン誘導体が生成されることは昔からよく知られているが、8員環化合物が生成されるという結果は、今まで報告がなかった。

さらに、アクロレインとポリアミンとの反応によって速やかに生成される8員環化合物は、アルツハイマー発症の要因の一つであると考えられているアミロイドペプチドの凝集を著しく阻害することが分かった。これは、Aβ40ペプチドに対して、アクロレインと代表的なポリアミンであるスベルミンやスベルミンとの反応から生成される8員環化合物を共存させた結果であり、これら8員環化合物を共存させるとAβ40ペプチドの凝

集が著しく抑えられていることが分かった。

一方、アクロレインやスベルミンだけでは、Aβ40ペプチドの凝集を抑えることができなかった。さらに、これらの8員環化合物がAβ40ペプチドの凝集を抑えることによって、Aβ40ペプチドの細胞毒性が軽減することが明らかとなった。

共同研究グループのこれまでの成果によって、アクロレインは、ポリアミンを含む様々な生体内アミンと反応し、8員環化合物が生成されることを示している。これらの現象は、アクロレインが酸化ストレス条件下で細胞で発生し、様々な生体内アミンとの間で8員環化合物を形成することで、細胞機能を制御している可能性を強く示している。今後、酸化ストレスを原因とする様々な疾患の発症メカニズムの究明や治療法の開発に貢献すると期待できる。