



東北大学

平成24年5月9日

東北大学大学院生命科学研究科

人工ポリ環状エーテル分子による生体機能制御

<概要>

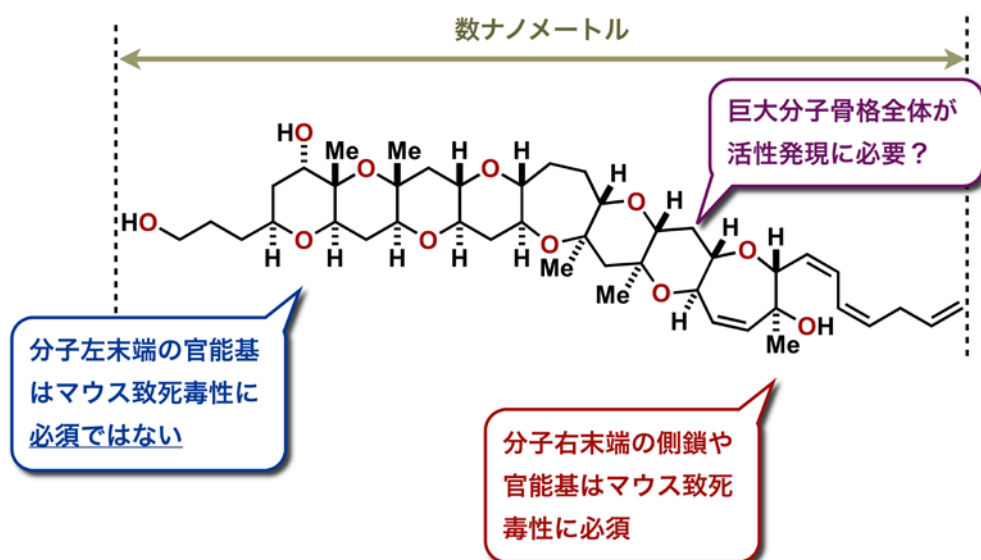
人類は長い歴史の中で、植物や微生物の抽出物に含まれる薬効成分など、天然由来の有機化合物（天然物）を医薬資源として活用してきました。また近年では、有機化合物を用いて複雑な生物現象を分子レベルで制御・解析する、ケミカルバイオロジーと呼ばれる研究領域が脚光を浴びており、天然物は自然科学の広範な領域で重要な役割を期待されています。一方で、生産生物から微量しか得られない希少天然物も数多く知られており、化学合成による実践的な化合物供給法の開発や、天然物を基盤とした新しい生体機能分子の開発が望まれています。

海洋生物である渦鞭毛藻^{注1}が生産するポリ環状エーテル天然物は、環状エーテルが数ナノメートルに渡って梯子状に連なる巨大分子構造を特徴とし、強力な生物活性を発現することが知られています。ガンビエロールは、フランス領ポリネシアのガンビエ諸島で採取した渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* より単離された微量ポリ環状エーテルで、電位依存性カリウムイオンチャネル（Kv チャネル）^{注2}に特異的に結合し、極低濃度で阻害することが知られています。しかし、ポリ環状エーテル天然物の多くはナノメートルサイズの巨大複雑分子であるため、ポリ環状エーテルを基盤とした生体機能分子の開発は、有機化学者にとって極めて挑戦的な課題です。

このたび、東北大学大学院生命科学研究科の不破春彦准教授、佐々木誠教授のグループは、スペイン・サンチアゴ大学コンポステーラ校の Luis M. Botana 教授のグループとの共同研究により、ガンビエロールの分子右半分に相当する人工類縁体を設計・合成し、本化合物が天然物と完全に同等の Kv チャネル阻害作用を示すことを明らかとしました。さらに本化合物を、アルツハイマー病モデルのトランスジェニックマウス^{注3}の初代培養神経細胞に添加すると、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイドβペプチド^{注4}や異常リン酸化タウ蛋白質^{注5}が減少することを見出しました。本研究は、ポリ環状エーテル天然物の構造モチーフを活用した、新しい生体機能分子の人工的な創出に成功した先駆的な例であり、2012年5月2日付の米化学会誌 *Journal of the American Chemical Society* で発表されました。

<研究内容>

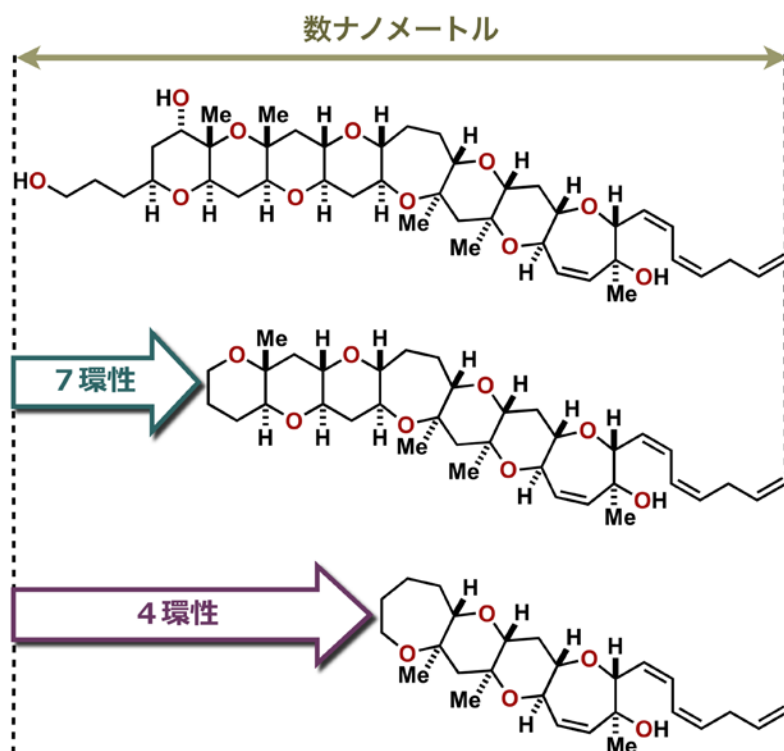
渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル天然物は、環状エーテルが梯子状に連なった巨大な分子構造を特徴とし、イオンチャネルに特異的に結合することから、チャネルタンパク質の構造・機能の理解と制御に有用な化合物と期待されています。海洋ポリ環状エーテル天然物ガンビエロール（図1）は、珊瑚礁海域で発生する食中毒シガテラ^{注6}の原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* より単離されたマウス致死毒性成分で、シガテラ中毒症状に関与する神経毒であることが示唆されていました。しかし、ガンビエロールは極微量成分であり、生産生物からの安定的な化合物供給が困難であるため、その生物活性の発現機構は長らく解明されていませんでした。



(図1) 海洋ポリ環状エーテル天然物ガンビエロール

これまでに我々のグループでは、鈴木-宮浦反応を活用した独自のポリ環状エーテル構築法に立脚してガンビエロールの完全化学合成を世界に先駆けて達成し、化学合成による化合物供給を実現しました。その結果、ガンビエロールが電位依存性カリウムイオンチャネル (Kv チャネル) に特異的に結合し、極低濃度で阻害することを明らかとしました。一方で、ガンビエロールはナノメートルサイズの巨大複雑分子であり、本天然物を基盤とした生体機能分子の開発は極めて挑戦的な課題として残りました。

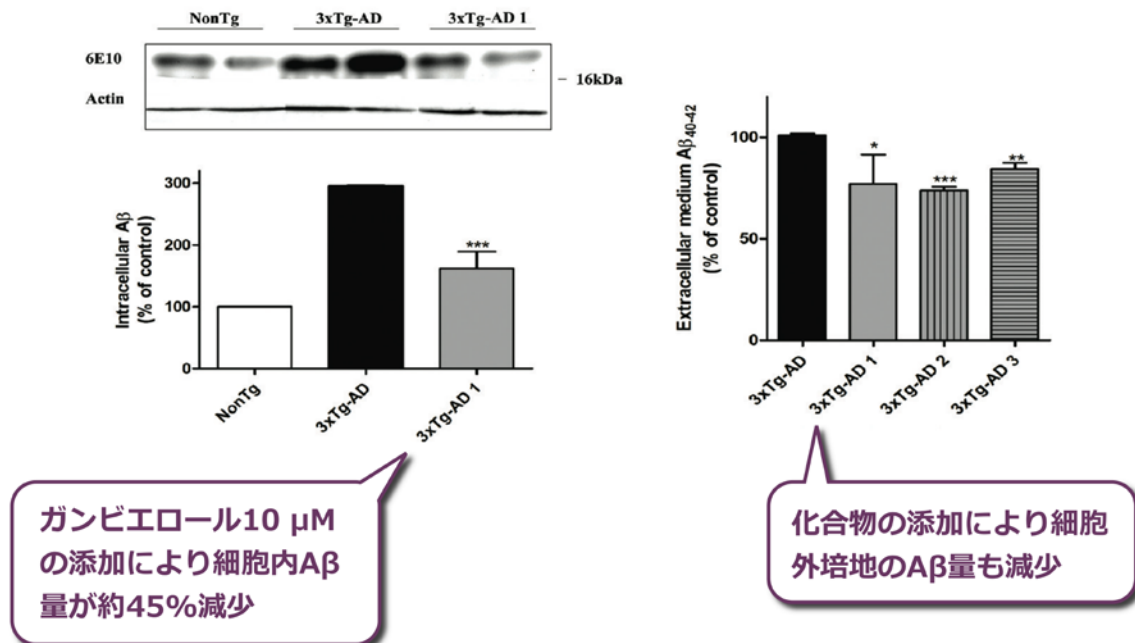
我々は、ガンビエロールのマウス致死毒性には分子右末端の構造が必須であるのに対し、分子左末端の構造が重要でないことを既に明らかとしていました (図1)。そこで、ガンビエロールの Kv チャネル阻害作用には分子右半分が重要であり、分子左半分は簡略化できると作業仮説を立てました。この仮説を実証するべく、我々はガンビエロールの分子左側の構造を単純化した、人工類縁体を設計・合成しました (図2)。



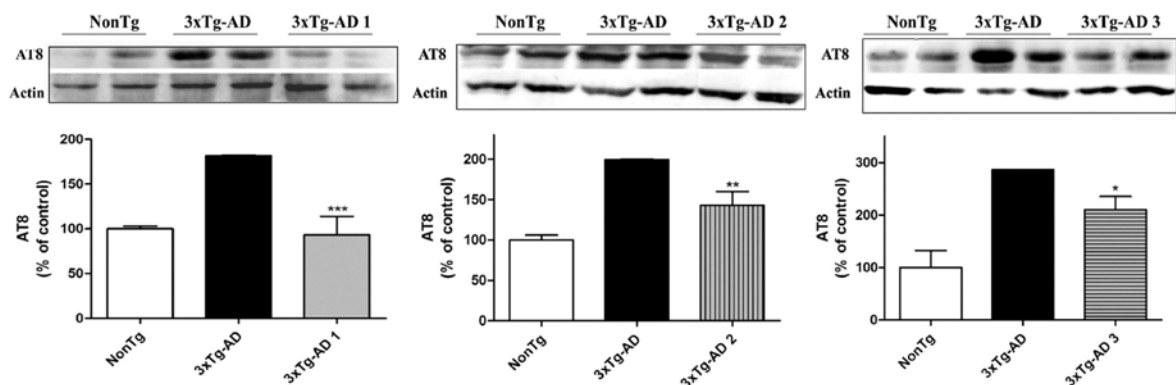
(図2) ガンビエロール (上段) とその人工類縁体 (中段及び下段)

スペイン・サンチアゴ大学コンポステーラ校の Luis M. Botana 教授のグループと共同研究で、我々が設計した化合物が、天然物と完全に同等の Kv チャネル阻害作用を示すことを見出しました。また、本化合物をアルツハイマー病モデルのトランスジェニックマウスの初代培養神経細胞に添加すると、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイドβ (Aβ) ペプチドや異常リン酸化タウ蛋白質が減少することを明らかにし (図3及び4)、これらの効果が NMDA 型グルタミン酸受容体^{注7}を介したものであることを示唆する知見を得ました。

今後、化合物の構造最適化や動物実験を進めることで、ポリ環状エーテル天然物の構造をモチーフとした、新たな生体機能分子や創薬シーズの発見に結びつく可能性があります。



(図3) ガンビエロール (1) 10 μM 及びその構造単純化類縁体 2 (0.1 μM) 及び 3 (5 μM) の添加による、細胞内及び細胞外アミロイドβ蓄積量の変化



(図4) ガンビエロール (1) 10 μM 及びその人工類縁体 2 (0.1 μM) 及び 3 (5 μM) の添加による、異常リン酸化タウの蓄積量の変化：左のグラフから順に、1, 2, 3 を添加した場合のタウ蛋白質量の変化を示す

<用語説明>

注1 渦鞭毛藻：単細胞藻類の一種。

注2 電位依存性カリウムイオンチャネル (Kv チャネル)：細胞膜中に存在するイオンチャネルの一種で、膜内外の電位 (膜電位) の変化を感受して開閉し、カリウムイオンを選択的に通過させる。

注3 トランスジェニックマウス：外部遺伝子を導入し、遺伝情報を改変したマウス。本研究で用いた変異型マウスは、非変異型と比較してアミロイド β ペプチド及び異常リン酸化タウの蓄積量が顕著に増大した、アルツハイマー病モデルである。

注4 アミロイド β ペプチド： β アミロイド前駆体蛋白質 (β APP) が、蛋白質分解酵素 β 及び γ セクレターゼによって順次切断されて生成するペプチドで、主として40及び42残基のA β 40及びA β 42ペプチドが知られている。このうちA β 42ペプチドが自己凝集性と神経細胞毒性が高く、アルツハイマー病患者の病理所見である老人斑の形成や、神経細胞死を引き起こしていると考えられている。

注5 異常リン酸化タウ蛋白質：タウ蛋白質は微小管結合蛋白質の一つで、細胞骨格の安定化に寄与しているが、異常リン酸化されたタウ蛋白質が神経細胞内に蓄積すると、アルツハイマー病脳の神経病理学的特徴である神経原線維変化が起こるとされている。

注6 食中毒シガテラ：主に珊瑚礁海域で、年間約2~5万人の中毒患者が発生する食中毒である。シガテラの原因は、渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル毒で、有毒成分が食物連鎖を通じて魚介類に蓄積する。毒化した魚介類を摂取すると、消化器系及び神経系の中毒症状が現れる。

注7 NMDA型グルタミン酸受容体：中枢神経系を中心に広く存在するグルタミン酸受容体の一種で、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) が作動薬として選択的に作用する。

<論文題目>

“Design and Synthesis of Skeletal Analogues of Gambierol: Attenuation of Amyloid- β and Tau Pathology with Voltage-Gated Potassium Channel and N-Methyl-D-Aspartate Receptor Implications”

Eva Alonso,¹ Haruhiko Fuwa,² Carmen Vale,¹ Yuto Suga,² Tomomi Goto,² Yu Konno,² Makoto Sasaki,² Frank M. LaFerla,³ Mercedes R. Vieytes,¹ Lydia Gimenez-Llort,⁴ and Luis M. Botana¹

J. Am. Chem. Soc., **134**, 7467–7479 (2012)

DOI: 10.1021/ja300565t

1: Facultad de Veterinaria, Universidad de Santiago de Compostela, Spain

2: Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Japan

3: Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, USA

4: Instituto de Neurociencias, Universidad Autonoma de Barcelona, Spain

また本研究成果に関する特許も出願済みです。

「ポリ環状エーテル化合物によるタウ蛋白とアミロイド β に関連する神経変性疾患の治療および予防」
PCT/ES2011/70515 (出願人：スペイン国サンチアゴ大学コンポステーラ校、国立大学法人東北大学)

(お問い合わせ先)

<研究に関すること>

東北大学大学院生命科学研究科生命構造化学分野

准教授 不破 春彦 (ふわ はるひこ)

電話番号：022-217-6214

Email: hfuwa*bios.tohoku.ac.jp

(*を@に置き換えて下さい)

教授 佐々木 誠 (ささき まこと)

電話番号：022-217-6212

Email: masasaki*bios.tohoku.ac.jp

(＊を@に置き換えて下さい)

<特許、技術移転に関する事>

株式会社東北テクノアーチ

技術移転マネージャー 水田 貴信 (みずた たかのぶ)

電話番号：022-222-3049

E-mail: mizuta＊t-technoarch.co.jp

(＊を@に置き換えてください)