

## ロスマリン酸誘導体のA 凝集阻害活性とその構造 活性相関

その他（別言語等） のタイトル	Inhibitory effect of amyloid-beta aggregation on rosmarinic acid derivatives and their structure-activity relationship
著者	田口 莉帆, 高橋 倫人, 畑山 晃輝, 橋 友理香, 関 千草, 中野 博人, 徳樂 清孝, 上井 幸司
雑誌名	メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集
巻	33
ページ	147-147
発行年	2015-11-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10258/00008619">http://hdl.handle.net/10258/00008619</a>

## ロスマリン酸誘導体のA 凝集阻害活性とその構造 活性相関

その他（別言語等） のタイトル	Inhibitory effect of amyloid-beta aggregation on rosmarinic acid derivatives and their structure-activity relationship
著者	田口 莉帆, 高橋 倫人, 畑山 晃輝, 橋 友理香, 関 千草, 中野 博人, 徳樂 清孝, 上井 幸司
雑誌名	メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集
巻	33
ページ	147-147
発行年	2015-11-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10258/00008619">http://hdl.handle.net/10258/00008619</a>

ロスマリン酸誘導体の Aβ凝集阻害活性とその構造活性相関

(室蘭工大院工) ○山口莉帆, 高橋倫人, 畑山晃輝, 橋友理香, 関千草, 中野博人, 徳樂清孝, 上井幸司

認知症患者の半数以上を占めるアルツハイマー病 (AD) は、学習能力の低下や、認知障害、人格の変化を伴い、最終的には意思疎通も困難になる疾患である。AD は高齢者に多く起こるが、今後、高齢者人口の増加に伴った患者数のさらなる増加が見込まれ、2050 年には全世界で 1 億人に達すると予測されている。現在、AD の薬物治療には、コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) および NMDA 受容体拮抗薬 (メマンチン) が用いられているが、病状の進行を遅らせることを目的として投与されており、根本的治療法の確立が急務となっている。一方、AD 患者の脳内では、アミロイド (Aβ) タンパクが凝集し、老人斑が形成される。この Aβ凝集体が神経細胞やシナプスの脱落を引き起こし、AD の病因となると言われている (アミロイド仮説) ため、Aβ凝集阻害化合物が新規 AD 予防・治療薬の開発に繋がることを期待されている。

これまでに当グループでは、Aβ凝集阻害活性の新しい評価法として、微量ハイスループットスクリーニング (MSHTS) 法を確立し、52 種類の香辛料の Aβ凝集阻害活性をスクリーニングした。その結果、特に高い活性を示したシソ科ハーブ系香辛料のサマーサボリーの成分探索により、主要な活性成分がロスマリン酸 (1) であることを明らかにした。そこで本研究では、Aβ凝集機構の解明と、新規 AD 予防・治療薬の開発を目的として、ロスマリン酸誘導体の化学構造と Aβ凝集阻害活性の相関性を検討した。

Figure 1 に示すロスマリン酸のカルボキシ基、両端のフェノール性水酸基 (···)、アルコキシ基 (---)、不飽和結合およびエステル結合に着目した種々の誘導体を化学合成し、それらの Aβ<sub>42</sub> 凝集阻害活性を MSHTS 法から得られる EC<sub>50</sub> 値により評価した (Table 1)。

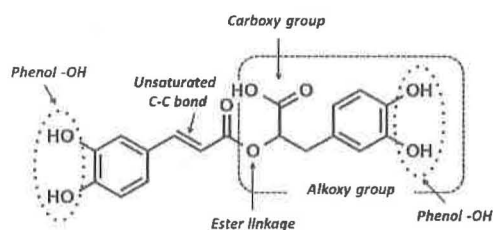


Figure 1 Focus points in the structure of rosmarinic acid (1)

Table 1 EC<sub>50</sub> values of tested compounds in inhibitory effect of Aβ aggregation

Compounds	EC <sub>50</sub> (μM)	Compounds	EC <sub>50</sub> (μM)
	20.3		1040
	20.6		5.13
	7.95		2.58
	8.41		2.82

ロスマリン酸 (1) とカルボキシ基を除去した化合物 2 の活性は同程度であったことから、カルボキシ基は活性発現には影響しないことが示唆された。また、両端のフェノール性水酸基 (···) のうちいずれか一方を除去した化合物 3 および 4 の活性は有意に上昇した。ところが、両端のフェノール性水酸基を両方除去した化合物 5 は活性をほとんど示さなかった。従って、いずれか一端でのフェノール性水酸基の存在、あるいは、同一分子中での疎水性基と親水性基の共存が、Aβ<sub>42</sub> 凝集阻害活性発現に重要であることが示唆された。さらに、アルコキシ基 (---) の芳香環部をアルキル基に置換した化合物 6 は、化合物 4 と同等の活性を示した。アルコキシ基の鎖長と活性との関係は、C5 (化合物 7) および C6 (化合物 6) で EC<sub>50</sub> 値が極小値となった。以上の結果から、ロスマリン酸誘導体の Aβ<sub>42</sub> 凝集阻害活性発現には、いずれか一方のフェノール性水酸基の存在と疎水性アルキル基の鎖長が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、エステル結合は生体内では加水分解を受ける可能性があるため、化合物 7 のエステルをケトンに変換した化合物 8 の活性を検討したところ、ほぼ同等の活性を示した。

次に、本研究で最も高い活性を示した化合物 7 と Aβ<sub>42</sub> の結合位置を、AutoDock によるドッキング計算より検討した。その結果、最もエネルギーの低いクラスターでは、2 つのフェノール性水酸基が Aβ<sub>42</sub> 上の A42 のアミド窒素および C 末端のカルボキシレートとそれぞれ水素結合し、カテコール環と I31 および I41、またアルキル鎖と V39 が疎水性相互作用していると予測された。

現在、AutoDock を用いた種々のロスマリン酸誘導体と Aβ<sub>42</sub> とのドッキング計算を継続し、Aβ<sub>42</sub> 凝集に重要な結合部位の推測を行っている。また、一般的な Aβ凝集阻害活性の評価法である ThT 法による評価についても検討中である。

本発表では、ロスマリン酸誘導体の Aβ凝集阻害活性とその構造活性相関、およびドッキング計算による化合物と Aβ<sub>42</sub> の結合シミュレーションに基づく、Aβ<sub>42</sub> 凝集に関与するアミノ酸残基の検討について述べる。

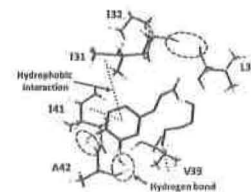


Figure 2 Docking Simulation between Aβ<sub>42</sub> and pentyl caffeate (7)

Inhibitory effect of amyloid-beta aggregation on rosmarinic acid derivatives and their structure-activity relationships

Riho Taguchi, Tomohito Takahashi, Koki Hatayama, Yurika Hashi, Chigusa Seki, Hiroto Nakano, Kiyotaka Tokuraku and Koji Uwai  
Muroran Institute of Technology

As the aggregation of Aβ peptide has been considered as one of the pathogenesis of Alzheimer's disease, development of the potent inhibitor has been required for its complete recovery. We have identified rosmarinic acid with a major Aβ aggregation inhibitor of summer savory, one of the member of *Lamiaceae*<sup>1)</sup>. Therefore, we designed several rosmarinic acid derivatives for anti-Aβ aggregation drug candidates. Anti-Aβ aggregation activity was evaluated by our developed method "micro littlers scale high-throughput screening (MSHTS) system". The results showed the presence of the phenol hydroxyl group and hydrophobic alkoxy group is very important for the activity. The docking study between Aβ<sub>42</sub> and synthesized compounds and their ThT assays are ongoing. The details of SAR studies of rosmarinic acid derivatives with Aβ<sub>42</sub> will be presented.

1) Ishigaki Y, Tanaka H, Akama H, Ogara T, Uwai K, Tokuraku K, Plos One, 2013, 8, e72992