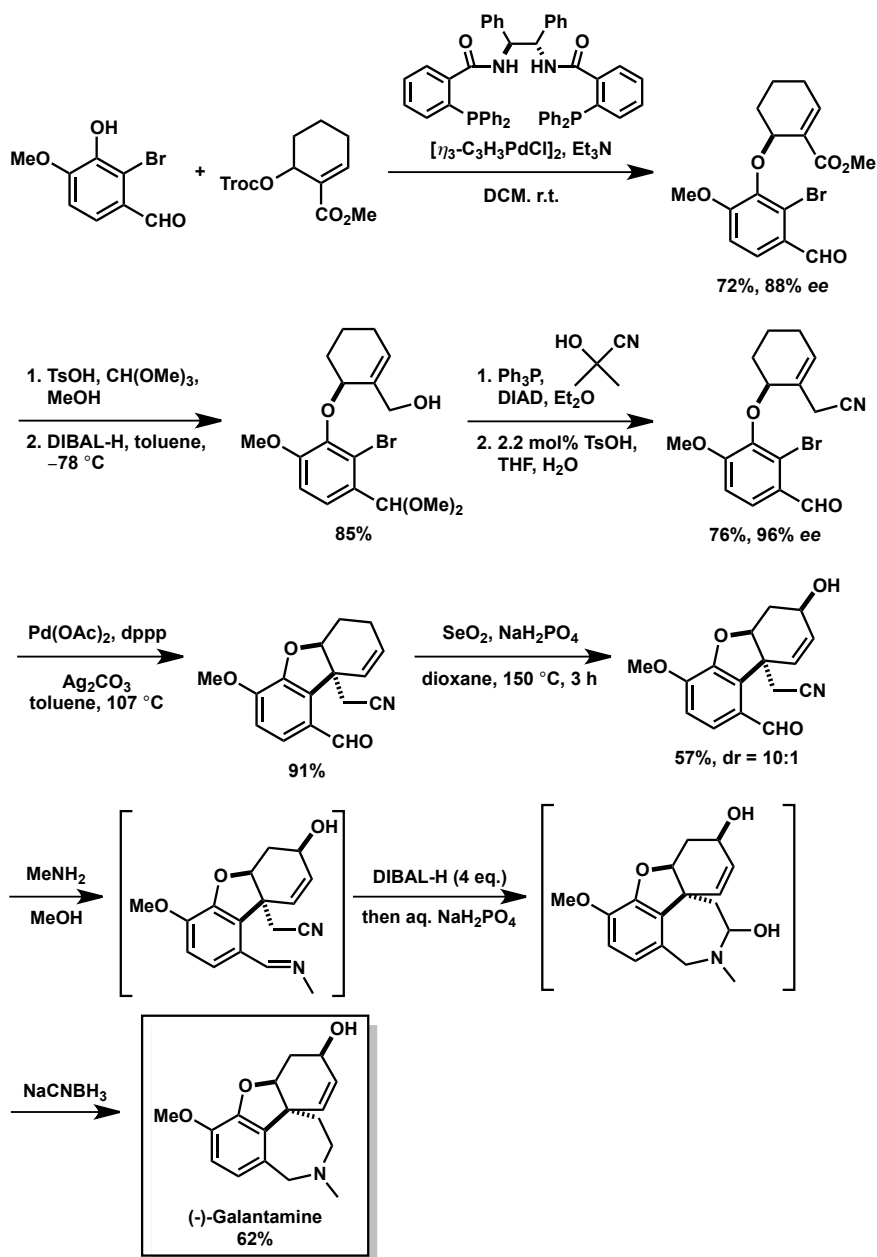


全体に関するご質問 (Introduction に関するご質問を含む)

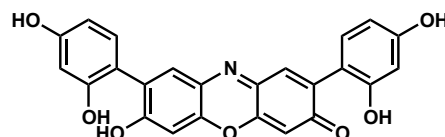
- AChE 阻害薬である Galantamine の合成は？

➤ 最初に不斉全合成を達成したのは Trost ら (JACS 2000, 122, 11262) です。以下に示すのは、彼らによる第3世代不斉全合成のスキームです (JACS 2005, 127, 14785)。Pd 触媒によるアリル位の不斉アルキル化反応と Heck 反応により、7員環以外の主骨格を構築しています。



ほかにも複数のグループが不斉全合成を達成しており、日本人によるものでは野出先生 (当時・京都薬科大学教授) のものがあります (ACIE 2004, 116, 2713)。

- 老化によってアルツハイマー病が引き起こされるのはなぜか。
  - 非常にたくさんの可能性があり、どれが決定的なのかはわかっていません。Aβの分解酵素であるネプリライシンの活性減少などが、その可能性の1つです。
- 今回取り上げた薬剤はいずれも当量反応により効果があるが、これを触媒化するには何が必要なのか。
  - 触媒化に何が必要か：現時点での具体的な考えはありません、申し訳ありません。
  - なお、今回取り上げた CLR01 に関しては、生体内の低い Aβ の濃度にも十分に対応できることと考えられます。これは、「IC<sub>50</sub>」と「実験での Aβ の濃度」のオーダーが同じであることから推測されます（スライド 50）。
- アミロイドカスケード仮説以外にどのような仮説があるのか。
  - 老人斑以外のアルツハイマー病の病理的所見として、「神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT)」というものがあります。この主要構成成分がτタンパク質であることから、同タンパク質が病因なのではないかとも考えられています。
- アルツハイマー病の原因を特定できないのはなぜか。
  - これまでの研究から、「Aβ」と「τタンパク質」という2つの鍵になるタンパク質は判明しているものの、アミロイドカスケード仮説のもとで両者をつなぐことができていないため、根本原因が何かも分かっていないようです。
- 老人斑とは Aβ がどのような状態で存在するものなのか。
  - 繊維（フィブリル）状態で存在しています。
- 老人斑が病気の結果の副産物である可能性はないのか。
  - 認知症状の発症に10年以上先行して Aβ の凝集が起こる、という報告もありますので、その可能性は低いのではないかと思います。
- オリゴマー仮説はどのような実験結果から支持されるのか。
  - 繊維の毒性が低い（あるいは無い）ことを示唆する論文としては、以下に示す化合物を使って繊維構造を安定化させ、細胞毒性を抑えたというものがあります (*Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 93)。この論文では、さらに、この化合物が Aβ (1-40) のどの部位と相互作用しているかについても NMR などを使って議論されています。



- オリゴマーに毒性があることを示唆する論文は複数あります (*Nature* **2002**, *416*, 5351 など)。
- Aβ を対象にした薬で、vivo で効いた例はあるのか。
    - γセクレターゼ阻害剤として開発された Semagacestat (米 Eli Lilly 社) は、実際に第 II 相試験をクリアしています（注：長期第 III 相試験において、プラセボ群よりもむしろ認知機能が低下してしまい、治験は中止となった）。

- Clioquinol に関して、ハロゲンがなくても Zn/Cu はトラップできるのではないか。
  - おっしゃるとおりだと思います。現在臨床試験が行われている Clioquinol 誘導体である「PBT-2」がどのような構造をとっているのかは明らかになっていませんが、個人的には、これがハロゲンを有していないのかもしれないなと思っています。
- ネプリライシンが、アルツハイマー病患者では作用が弱いという報告はあるのか。
  - 調べてみたところ、あるようです (*Neurosci. Lett.* **2001**, 297, 97)。
- ソマトスタチンはどのようなホルモンなのか。
  - 胃液・胃酸分泌の抑制や、下垂体からの成長ホルモン分泌の抑制などに働きます。

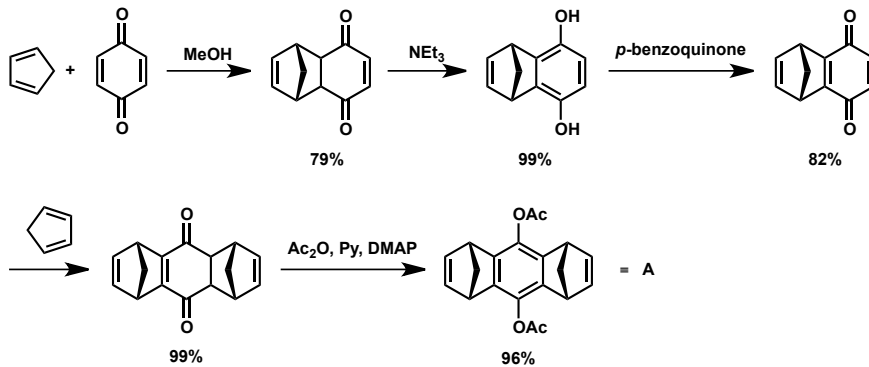
## §2 (アミノピラゾールを含むβシートリガンド) に関するご質問

- $^1\text{H-NMR}$  の測定における温度・溶媒は何か。また、その条件は、生理的条件のモデルとして適当であるのか。
  - §2.1 で示した測定では、溶媒が  $\text{CDCl}_3$  で温度は  $23\text{ }^\circ\text{C}$  でした。一方、§2.2 で示した測定では、溶媒が  $\text{D}_2\text{O}$  で、温度に関する記載はありませんでした。すなわち、生理的条件には準じておりません。
- [22] MAMP の不飽和アミド構造は必要なのか。
  - それに関する議論はありませんでした。単純にアミド構造を試したかっただけなのだと思います。
- [23]  $^1\text{H-NMR}$  における水素の区別とはどういうことか。
  - アミノピラゾールが、形成しうる水素結合数の違いゆえ、 $\text{H}^1$  の側からの接近を  $\text{H}^2$  の側からの接近よりも好むために、両者の化学的環境が変わる、ということです。
- [27] アミノ酸を導入した根拠は何か。
  - 筆者らは、シミュレーションをした結果、アミノ酸を偶数個導入することでβシートリガンドとしての能力が上がると分かった、と説明しています。
- βシート安定化剤として開発されたアミノピラゾールが凝集阻害剤としての効果を持つ、という話は、矛盾している気がする。
  - βシート安定化剤としての性質は、阻害剤のトリマー部位が強くバインドするところに寄与していると考えられます。
  - 阻害剤としての働きは、トリマーというよりもむしろ C 末端からの延長部が担っていると考えられます。実際、トリマーだけでは、Aβの凝集は促進されるとの記載があります。
- トリマーによる相互作用が報告されていたが、単なるアミノピラゾールだけでは Aβ凝集抑制効果はないのか。
  - 凝集活性は、トリマーじたいというよりもむしろ C 末端からの延長部が担っていると考えられますので、アミノピラゾールだけでは難しいと思います。
- [29] 芳香環とピラゾール環の間の相互作用としては、 $\pi$ - $\pi$ スタッキング以外に水素結合もあるのか。
  - 構造から推定する限りではありえると思いますが、質疑応答の中でもありましたとおり、水中で水素結合が形成されるか否かに関しては、大いに疑問があると思います。
- ピラゾールとペプチドの相互作用で、ピラゾールのほうに化学シフトの変化は見られるのか。
  - ピラゾールの化学シフト変化を確かめたデータは見当たりませんでした。
- [34] “expected interaction” とあるが、これはどのように立証されているのか。
  - 分子動力学法による計算結果からの説明のみで、実験的な立証はありませんでした。
- [36] unpolar region をターゲットにした化合物がうまくいかなかったのは、水への溶解性が足りていなかっただけではないのか。
  - その可能性は十分にあると思いますが、論文では言及されていませんでした。

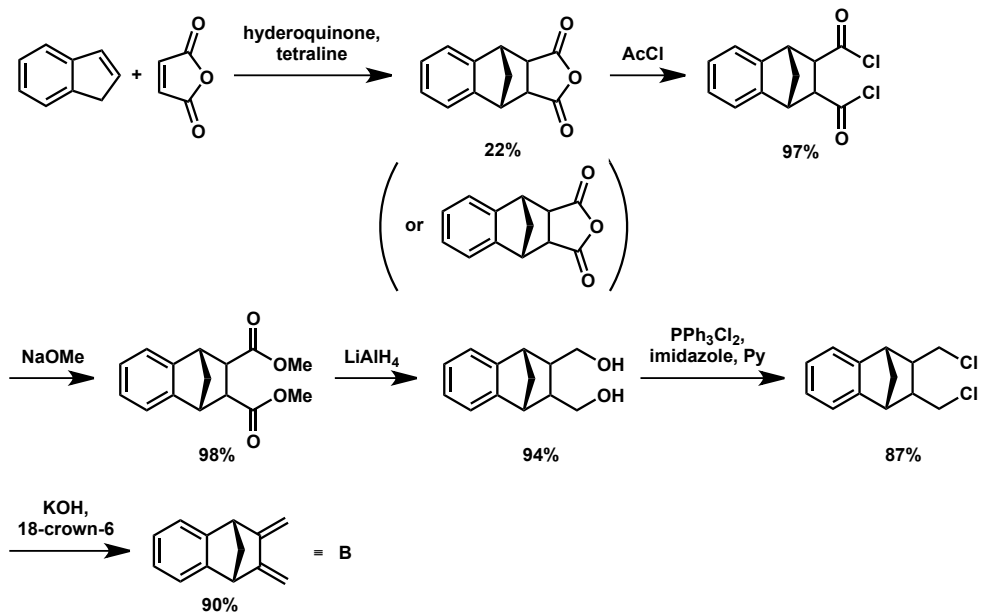
### §3 (リジン選択的な分子ピンセット) に関するご質問

- CLR01 の合成法は？

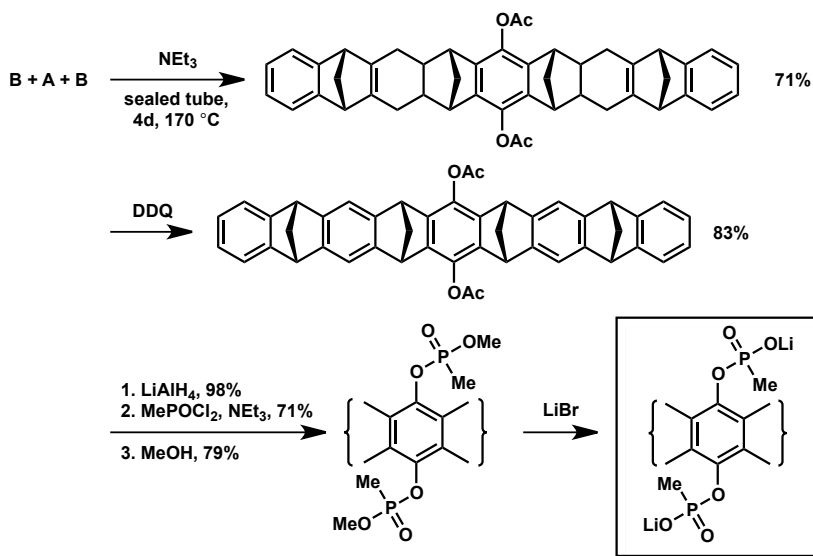
➤ [ユニット A の合成]



➤ [ユニット B の合成]



➤ [A と B をあわせて TM の合成]



- molecular tweezer の定義は何か。
  - 定義は述べられていませんでした。
- [52] 非毒性のオリゴマーを安定化していることの証拠は何か。
  - スライド 50 では、CLR01 が A $\beta$  による毒性を抑えると分かりました。スライド 9 で述べたオリゴマー仮説に基づけば、CLR01 は toxic なオリゴマーの産生を抑えていることが推測できます。

そこで、スライド 51 のように、オリゴマーを特異的に認識する抗体 A11 を用いて検証したところ、CLR01 を加えたレーンにおいては抗体による影が出ないことがわかりました。ゆえに、CLR01 は toxic なオリゴマーの産生を抑えていると考えられます。実際、DLS の結果をみても、CLR01 を加えたものについては、A $\beta$  だけの場合にはピークが見えている  $10^2 \sim 10^3$  nm の領域にピークが見えておらず、これが当該オリゴマーに相当すると考えられます。

一方、CLR01 の場合、 $10^0 \sim 10^1$  nm の領域に何らかのピークがありますが、これを彼らは nontoxic なオリゴマーであるとしています。

一方、スライド 49 の画像からも、CLR01 は A $\beta$  を完全に soluble にするわけではないと分かります。彼らの推測は、この事実とも矛盾しないものです。

以上です。