

## 触媒と光でマウス脳内のアミロイドβを除去

### 1. 発表者：

金井 求（東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 教授）  
相馬 洋平（東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室  
医薬機能グループリーダー）  
富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授）  
堀 由起子（東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 講師）

### 2. 発表のポイント：

- ◆化学触媒を静脈注射して頭部に光を照射することで、アルツハイマー病モデルマウスの脳内のアミロイドβを減少させることに成功しました。
- ◆末梢に投与して血液脳関門を透過し、オレンジ色の光を照射することにより、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβを動物体内で選択的に酸素化できる触媒を開発しました。
- ◆現在、アルツハイマー病に対する根本的治療法は存在しませんが、触媒が促進する化学反応を用いる新たなアルツハイマー病治療法の創出につながることを期待されます。

### 3. 発表概要：

アルツハイマー病の発症には、アミロイドβ（これ以降「Aβ」と略する）とよばれるペプチドが凝集（注1）して神経細胞を傷つけることが関わっています。そのため、Aβの凝集体形成を阻害することや、すでに凝集したAβを除去することは、アルツハイマー病の治療につながると期待されます。本研究グループはこれまでに、Aβに対し光照射下で触媒（注2）を作用させて酸素化反応（注3）をおこし、この化学反応によりAβの凝集や毒性を抑制することに成功してきました。しかし、これまでの触媒は血液脳関門（注4）を透過できなかつたため、脳内でのAβの酸素化には、侵襲性の高い処置を伴う脳への直接的な触媒の投与と光照射が必要でした。

今回、東京大学 大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 金井 求 教授、相馬 洋平 医薬機能グループリーダー、東京大学 大学院薬学系研究科 機能病態学教室 富田 泰輔 教授、堀 由起子 講師らの研究グループは、血液脳関門を通過可能な全く新しい触媒を開発し、非侵襲的にマウス脳内のAβ凝集体を光酸素化により減少させる方法を開発しました。現在、アルツハイマー病に対する根本的治療薬は存在しませんが、本成果は、ヒトへ応用可能なアルツハイマー病治療法の確立につながることを期待されます。

### 4. 発表内容：

アルツハイマー病は、認知機能の低下を主症状とする疾患で、日本国内の患者数は、2025年には466万人、2060年には約600-800万人に達すると予想されています。社会的コストも膨大で、日本における2014年の認知症全体の社会的コストは14兆5140億円と推定されています。アルツハイマー病の発症には、Aβというペプチドが凝集して神経細胞を傷つけることが関わっていると考えられています。本研究グループはこれまでに、化学触媒を用いた酸素化反応に基づく新しいアルツハイマー病治療法の研究を進めてきました。光照射下で触媒を作用させてAβを酸素化し、これによりAβの凝集性や毒性が抑制できることを見いだしてきました。しかし、これまでの触媒は血液脳関門を透過することができなかつたため、脳内でAβ

を酸素化するためには、侵襲性の高い手術を伴う直接的な脳への触媒投与と光デバイスからの光照射が必要でした。

より侵襲性の低い脳内A $\beta$ の酸素化の実現を目指して研究をおこなった結果、今回、血液脳関門を通過可能な全く新しい触媒を開発しました(図1)。この触媒は、血液脳関門を通過できる小さい分子量の化合物であるにもかかわらず、マウスの頭蓋骨を通過するオレンジ色の光を吸収することができます。さらに、この触媒は、分子の屈曲運動性を活性発現のスイッチとすることにより、A $\beta$ を選択的に酸素化できます(図2)。すなわち、A $\beta$ が存在しない時は屈曲運動により触媒活性がオフになっており、A $\beta$ と結合すると運動性が低下して触媒活性がオンになります。このスイッチ機構は、副作用を抑えてA $\beta$ に対し選択的に反応するために重要です。これらの優れた性質に基づき、今回開発した触媒を静脈内投与したのち、体外から光を照射するという非侵襲的な手法により、アルツハイマー病モデルマウス脳内のA $\beta$ を酸素化し、結果的に脳内のA $\beta$ 凝集体を減少することに成功しました(図1)。

今後、マウス脳内でのA $\beta$ の酸素化により脳の機能が回復するか、アルツハイマー病に見られる行動異常などの症状が改善するか、などについて検討を進めます。同時に、マウスと比べて頭蓋骨の厚いヒトにおいても非侵襲的な脳内A $\beta$ の酸素化が可能かどうかなど、臨床応用に則した観点での検討を進めていきます。現在、アルツハイマー病に対する根本的治療薬は存在しませんが、本成果は、アルツハイマー病治療法の創出につながることを期待されます。また、このような触媒反応を用いた触媒医療戦略は、アルツハイマー病のみならず、同じくペプチドやタンパク質が凝集して発症する様々な疾患(アルツハイマー病以外の認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、末梢アミロイドーシスなど)に対しても、普遍的に適用できる概念となります。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究補助金 基盤研究(A)(20H00489:研究代表 金井求, 15H02492, 19H01015:研究代表 富田泰輔)、若手研究(A)(16H06216:研究代表 相馬洋平)、挑戦的萌芽研究(19K22484:研究代表 相馬洋平)、基盤研究(C)(18K06653:研究代表 堀由起子)]、日本医療研究開発機構(AEMD)[戦略的国際脳科学研究推進プログラム 先進的個別研究開発課題(JP20dm0307030:研究代表 堀由起子)、戦略的国際共同研究プログラム(JP19jm0210058:研究代表 相馬洋平)]などの支援を受けて実施しました。

## 5. 発表雑誌:

雑誌名: 「Science Advances」(3月24日付)

論文タイトル: Catalytic photooxygenation degrades brain A $\beta$  in vivo

著者: Nozomu Nagashima, Shuta Ozawa, Masahiro Furuta, Miku Oi, Yukiko Hori\*,  
Taisuke Tomita\*, Youhei Sohma\* and Motomu Kanai\*

(\*: Corresponding author)

DOI 番号: 10.1126/sciadv.abc9750

アブストラクト URL: <https://advances.sciencemag.org/content/7/13/eabc9750>

## 6. 注意事項:

日本時間3月25日(木)午前3時(アメリカ東部標準時間:24日(水)午後2時)以前の公表は禁じられています。

## 7. 問い合わせ先：

金井 求 (カナイ モトム)

東京大学 大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 教授

Tel : 03-5841-4830

E-mail : kanai[at]mol.f.u-tokyo.ac.jp

[at]を@に置き換えてください。

## 8. 用語解説：

(注1) 凝集

分子が集合して1つに固まること。

(注2) 触媒

特定の反応を進行させやすくする分子。

(注3) 酸素化反応

物質が酸素と結合する化学反応の一種。

(注4) 血液脳関門

血液と脳との間の物質交換を制限する機構。

## 9. 添付資料：

### 今回開発した触媒

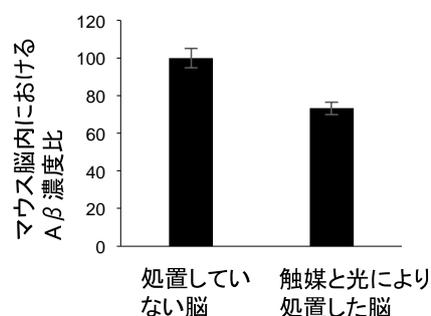
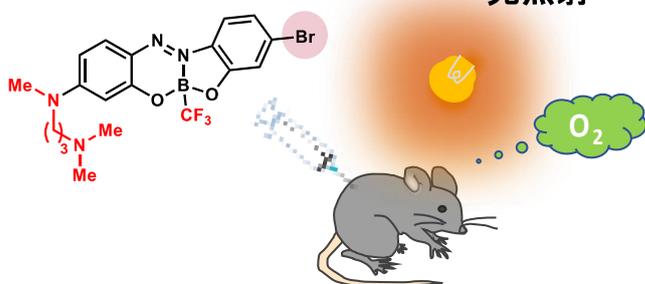
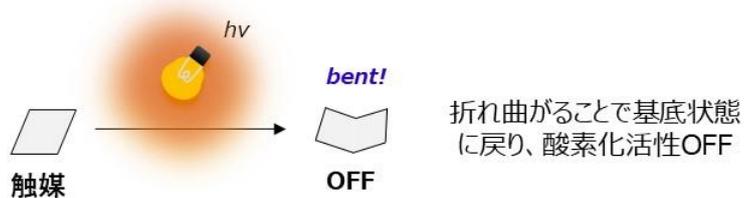


図1 触媒及び光の処置によるアルツハイマー病モデルマウスの脳内におけるAβ量の変動  
アルツハイマー病モデルマウスに対し触媒を投与しオレンジ色の光を照射することにより、触媒による処置を行っていないケースと比べてAβ量が減少（棒グラフの左側に比べ、右側の棒グラフではAβ量が80%以下に減少している）。

### 凝集Aβ非存在下



### 凝集Aβ存在下

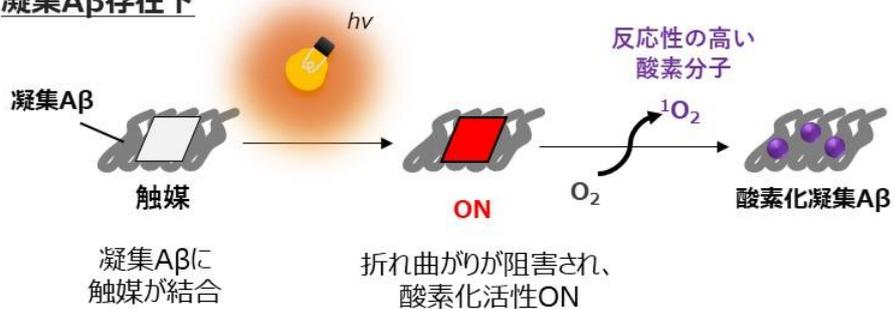


図2 今回開発した触媒が凝集Aβを特異的に酸素化する仕組み

触媒に光を当てると励起状態となる。凝集したAβが存在しない時は、触媒の屈曲運動により酸素化活性がオフになります。一方、触媒が凝集Aβ特有の立体構造に結合すると、この運動性にロックがかかる結果、酸素化活性がオンになります（反応性の高い酸素を発生し、これが凝集Aβを酸素化します）。