

【目的】 記憶や思考能力障害の症状を引き起こすアルツハイマー病 (AD) は日常生活の単純な作業能力を損失する可能性のある疾患であり、治療薬の創出は急務である。アルツハイマー病の発症はアミロイド β ペプチド ($A\beta$) の凝集に伴う神経毒性によるものが有力視されており、凝集阻害可能なペプチド性リード化合物も報告されている。しかし、現在までにペプチドを起源とした機能性分子の創製には至っていない。本研究ではペプチドの構造解析、機能維持および向上を指向したペプチドミメティック (クロロアルケン型ジペプチドイソスター: CADI) をケミカルツールとするための CADI の新規合成戦略の開発および、新規のペプチドミメティックを基盤とした $A\beta$ の凝集阻害の向上を目指した。

【方法】 ペプチドミメティック、特に CADI を“収束的”に合成戦略を立案した。すなわち、N 末端と C 末端アミノ酸に相当するアナログを別々に調製し、コンジュゲートさせる方法である。具体的には Evans *syn aldol* 反応で N 末端と C 末端アミノ酸に相当するアナログをコンジュゲートさせた後に、[3.3]-シグマトロピー転位 (市川アリルシアナート転位) を経ることで、目的とする CADI が合成できるものとした。また、本戦略で得られたペプチドミメティックをペプチド固相合成と組み合わせることで、阻害能が期待される環状ペプチドミメティックの合成を行った。

【結果】 Evans *syn aldol* 反応と市川アリルシアナート転位を鍵反応とすることで、目的とする CADI を短工程にて合成することに成功した。また、本合成戦略を活用して、環状ペプチドミメティック (cyclo[-Lys-Leu-Val- ψ^{Cl} -(Z)-C(=CH)-Phe-Phe-]) の合成を達成した。得られた本環状ペプチドミメティックは $A\beta$ 凝集阻害活性が大幅に向上することが確認された。

CADI の収束的合成と $A\beta$ 凝集阻害剤への応用