

# アルツハイマー病等の治療薬開発に 有望なキチナーゼ阻害剤の創出

大野 修 先進工学部 生命化学科 准教授

キーワード: キチナーゼ, キイロスズメバチ, Chit1, *N*-Linolenoyl L-phenylalanine

## 概要

昆虫等の構成要素であるキチンの分解酵素であるキチナーゼは、アルツハイマー病や喘息等の患者での発現上昇が確認されており、これら疾患への寄与が示唆されています。その為、キチナーゼ阻害剤はこれら疾患の理解や治療薬開発に役立つものと考えられています。私達は天然資源のスクリーニングにより、キイロスズメバチ抽出物にキチナーゼ阻害活性を見出し、約400頭のキイロスズメバチから活性物質を単離し、構造を明らかにしました。さらに、本化合物の化学合成による供給法も確立した為、今後、医薬品への進化为期待されます。

## アピール ポイント

キチナーゼは節足動物の外骨格の主成分であるキチンの加水分解を触媒する酵素(キチン分解酵素)であり、哺乳類のキチナーゼには、chitotriosidase (Chit1) 及びacidic mammalian chitinase (AMCase) の2種類が存在します。アルツハイマー病等の病理学的状態においてChit1活性の上昇が報告されていますが、本酵素と疾患との関係には不明な点が多いのが現状です。キチナーゼ阻害剤は、アルツハイマー病等の疾患におけるキチナーゼの役割の解明や治療薬の創製に繋がることが期待されます。私達は、天然由来スクリーニングサンプルより新規キチナーゼ阻害剤を探索し、岡山県鏡野町で採集したキイロスズメバチ(図1)のメタノール抽出物にChit1阻害活性を見出したため、分液操作と各種クロマトグラフィーにより活性物質を単離しました。各種スペクトル解析により、活性物質が*N*-linolenoyl L-phenylalanineであることを明らかにしました。また、混合酸無水物法で合成した*N*-linolenoyl L-phenylalanine (図2)にもChit1に対する阻害活性を確認しました。さらに、Dixon法により、*N*-linolenoyl L-phenylalanineのChit1に対する阻害様式が非競合阻害であることを見出しました(図3)。一方、*N*-linolenoyl L-phenylalanineは、AMCaseを阻害せず、Chit1選択的な阻害剤であることが示唆されています。本研究で見出したキチナーゼ阻害剤は、アルツハイマー病等の理解や治療への有用性が期待されます。

## 利用・用途 応用分野

●アルツハイマー病治療薬、●キチナーゼが関係する各種疾患の治療薬・解析ツール



図1 キイロスズメバチ *Vespa simillima*

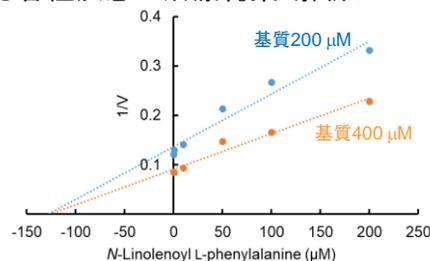


図3 *N*-linolenoyl L-phenylalanineのChit1阻害様式

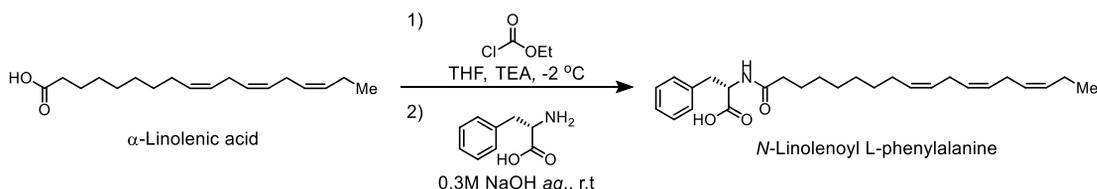


図2 *N*-linolenoyl L-phenylalanineの合成

## 関連情報

●関連 URL = <https://www.kogakuin.ac.jp/data/ij/2021/001.pdf>  
[https://store-confit.atlas.jp/odokon/odokon65/static/20210318193944320\\_ja.pdf](https://store-confit.atlas.jp/odokon/odokon65/static/20210318193944320_ja.pdf)

工学院大学 産学連携室

〒163-8677 東京都新宿区西新宿一丁目24番2号 〒192-0015 東京都八王子市中野町2665-1

TEL:03-3340-3440 FAX:03-3342-5304

TEL:042-628-4940 FAX:042-626-6726

E-Mail: [sangaku@sc.kogakuin.ac.jp](mailto:sangaku@sc.kogakuin.ac.jp) URL: <https://www.kogakuin.ac.jp>