

触媒によるアミロイド β の酸素化度と細胞毒性の相関

(東大院薬¹・JST さきがけ²・和医大薬³) ○松川 亮汰¹・古田 将大¹・三ツ沼 治信^{1,2}・川島 茂祐¹・相馬 洋平³・金井 求¹

Relationships between catalyst-promoted oxygenation level of amyloid β and cytotoxicity (¹*Graduate School of Pharmaceutical Science, University of Tokyo*, ²*JST PRESTO*, ³*School of Pharmaceutical Science, Wakayama Medical University*) ○Ryota Matsukawa,¹ Masahiro Furuta,¹ Harunobu Mitsunuma,^{1,2} Shigehiro A. Kawashima,¹ Yohei Sohma,³ Motomu Kanai¹

Amyloid β (A β), a peptide associated with Alzheimer's disease, exhibits neurotoxicity by aggregating through hydrophobic interactions and accumulating in extracellular spaces. Catalytic photooxygenation of A β improves the hydrophilicity of A β by introducing oxygen atoms into A β , which reduces its aggregative properties and cytotoxicity. On the other hand, no quantitative relationship between the oxygenation level of oxygenated A β and its cytotoxicity has been investigated. In the present study, we examined relationship between oxygenation level of A β and viability of PC12 cells.

A β was aggregated under physiological conditions for 1 hour and then irradiated with various concentrations of photooxygenation catalyst for 9 hours to oxygenate A β with different oxygenation yields. After these samples were added to cultured PC12 cells and the mixture was incubated for 3 days, the relationship between the oxygenation level of A β and cell viability was examined by counting the number of viable cells. The viability of PC12 cells treated with non-oxygenated A β was approximately 60%, whereas that treated with oxygenated A β with only 2% yield recovered to 100%. This suggests that oxygenated A β is highly effective in reducing cytotoxicity.

Keywords : Amyloid β ; Catalytic photooxygenation; Alzheimer's disease; Cell viability

アルツハイマー病関連ペプチドであるアミロイド β (A β) は疎水性相互作用によって凝集し、細胞外に蓄積することで神経毒性を発揮する。所属研究室では A β の触媒的光酸素化にて酸素原子を導入し、親水性を向上させることで、凝集能を低下させ、細胞毒性を低減することを見出している¹⁾。一方、どの程度 A β を酸素化することで細胞毒性の低減につながるかといった定量関係は明らかでない。そこで本研究では A β の酸素化率と PC12 細胞の生存率の関係を調べることにした。

A β を生理条件下で 1 時間凝集させた後、様々な濃度の光酸素化触媒と共に 9 時間光照射することで酸素化率の異なる酸素化 A β を作成した²⁾。これを PC12 細胞に加えて 3 日間培養した後、生細胞数を数えることで A β の酸素化率と細胞生存率の関係を調べた。その結果、未酸素化 A β を加えた場合の細胞生存率が 60%程度であったのに対し、わずか 2%酸素化された A β を加えた場合では細胞生存率は 100%まで回復した。これにより酸素化 A β が高い細胞毒性低減の効果を持つことが示唆された。

1) Y. Sohma, T. Sawazaki, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 10017-10029.

2) N. Nagashima, S. Ozawa, M. Furuta, M. Oi, Y. Hori, T. Tomita, Y. Sohma, M. Kanai, *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabc9750.