

研究テーマ番号	IPSN214005
研究・発明のタイトル	新規な A β 産生抑制ペプチドの開発
研究分野	創薬、予防薬、治療薬
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>2) 成果概要</p>	<p>1) アルツハイマー病(AD)は、記憶、学習能力の低下を主徴とする神経変性疾患である。AD発症初期におけるアミロイドβ (Aβ)凝集体の脳内蓄積がADの病因と考えられており、このAβの産生阻害もしくは凝集抑制が有効な治療戦略となり得る。Aβは、アミロイド前駆タンパク質(APP)からβセクレターゼにより切断されてC99に、C99はさらにγセクレターゼにより切断されてAβ (Aβ 40、Aβ 42)となり、小胞輸送等により細胞外へ放出されて凝集体を形成する。これまでにβセクレターゼ阻害剤CNP520やγセクレターゼ阻害剤Semagacestatが開発されたが、これら阻害剤は複数の分子を基質とするセクレターゼの酵素活性を直接阻害することから、副作用の懸念があった。今回、発明者は、セクレターゼを直接の標的とせず、Aβ産生のみを阻害するAβ産生抑制ペプチドを見出した。同ペプチドを含む医薬品や飲食品は、新たなAD予防薬・治療薬としての利用が期待される。</p> <p>2) 【Aβ産生抑制ペプチドの創製】</p> <p>発明者は、Pro-Lys-Leu-Arg-Met-Lys-Glu (PKLRMKE) のペプチド配列を有する Aβ 産生活性を有する 4 価型ペプチド LME-tet を創製した (図 1)。LME-tet と LME-mono (LME-tet のペプチド単量体) の Aβ 1-28、Aβ 40、Aβ 42 への結合能を調べたところ、LME-tet はいずれの分子にも強く結合したが、LME-mono はほとんど結合しなかった (図 2a)。また、LME-tet はヒト APP 安定発現 CHO 細胞やヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y の Aβ 産生を抑制したが、LME-mono にそのような活性は認めなかった (図 3d)。以上から、LME-tet は多価型構造を取ることでクラスター効果 (多価対多価の相互作用が形成されることにより結合親和性が著しく増強する現象) を介して Aβ に対する結合能を発揮することが示唆された。</p> <p>【βセクレターゼによる APP 切断に対する LME-tet の阻害効果】</p> <p>LME-tetのAβ産生抑制メカニズムが、βとγのいずれのセクレターゼの切断過程を介するものかを調べるため、βセクレターゼによるFlag標識APP633-685切断に対するLME-tetとLME-monoの添加効果を調べた。その</p>

<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今後の研究予定</p>	<p>結果、βセクレターゼによるFlag標識APP633-685切断はLME-tetにより抑制されたが、LME-monoによる影響は認めなかった(図4a)。一方、γセクレターゼによるFlag標識C99切断はLME-tetの影響を受けなかった(図4b)。以上から、LME-tetは、APPに結合してβセクレターゼによる切断を阻害した結果としてC99の産生が抑制され、結果的にAβ産生が抑制されたことが示唆された。</p> <p>【LME-tetによるADモデルマウスの脳内Aβ蓄積量の減少】</p> <p>ADモデルマウス(APPNLGFマウス)は、家族性AD患者にみられる遺伝子変異を有するヒトAPP遺伝子導入マウスで、6週齢以降に脳内Aβ蓄積が観察され、2ヶ月齢でAD患者と同じAβ凝集体を形成する。この6-8週齢マウスに、PBSもしくはアセチル化LME-tet(71mg/kg)を腹腔内投与し、投与1週間後の大脳皮質及び嗅球内のAβ産生量をウエスタンブロッティング法にて定量した。その結果、アセチル化LME-tet投与群は、コントロール群に比べて脳内Aβ蓄積量が顕著に低下することが確認された(図5)。</p> <p>3) 本発明のAβ産生抑制ペプチドは、βセクレターゼの基質であるAPPに直接結合し、βセクレターゼによるAPP切断を選択的に阻害することでAβ産生を抑制するため、従来の酵素阻害剤が抱える副作用の問題を回避できる。また、本ペプチドはAβに結合して、Aβ凝集を抑制するため、ADの予防薬あるいは治療薬としての利用が可能である。</p> <p>4) ・薬効の検証、安全性の確認、投与経路の検討、投与方法や投与量の検討など</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>本件に係る予防薬あるいは治療薬としての研究開発に関心のある企業との共同研究を希望する。</p>
<p>特許出願(予定)</p>	<p>出願済</p>
<p>関連特許の出願の有無</p>	<p>有：本シーズの創製には当研究室オリジナルのペプチドライブラリと特許第5718574号「ペプチドのスクリーニング方法」を用いている。本特許はペプチド医薬の基盤技術として汎用性が高く、これまでに多様な疾患に対して医薬品候補ペプチドを創製している。企業が見出した創薬標的に対するヒット/リードペプチド創製について共同研究やライセンスアウトも可能である。</p>



技術紹介シート

学術発表（予定）	無
共同研究の有無	無

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。