多機能性アルツハイマー病治療薬創出と細胞内人工的相互作用誘導への応用

医歯薬学域　薬効解析学 准教授
高杉　展正

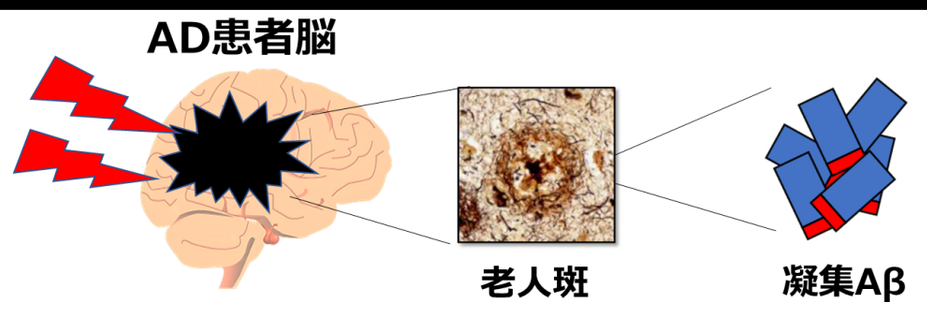
我々の研究の目指すもの

① **多機能性**を持った**アルツハイマー病（AD)治療薬**のスクリーニング法の開発
② 上記スクリーニング技術について、**人工的な相互作用誘導法へ応用**する

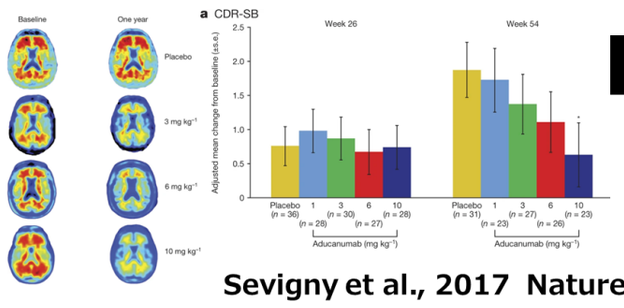
【背景】

① なぜ多機能性治療薬が必要？

アルツハイマー病（AD）とアミロイド仮説



患者脳に蓄積する小さなペプチド、アミロイドβ（Aβ）の産生・分解のバランスの崩壊をAD発症の起因とする**「アミロイド仮説」**に基づいた治療法が開発されてきた。



Sevigny et al., 2017 Nature

凝集Aβを標的とした抗体
アデュカヌマブの治療効果の報告

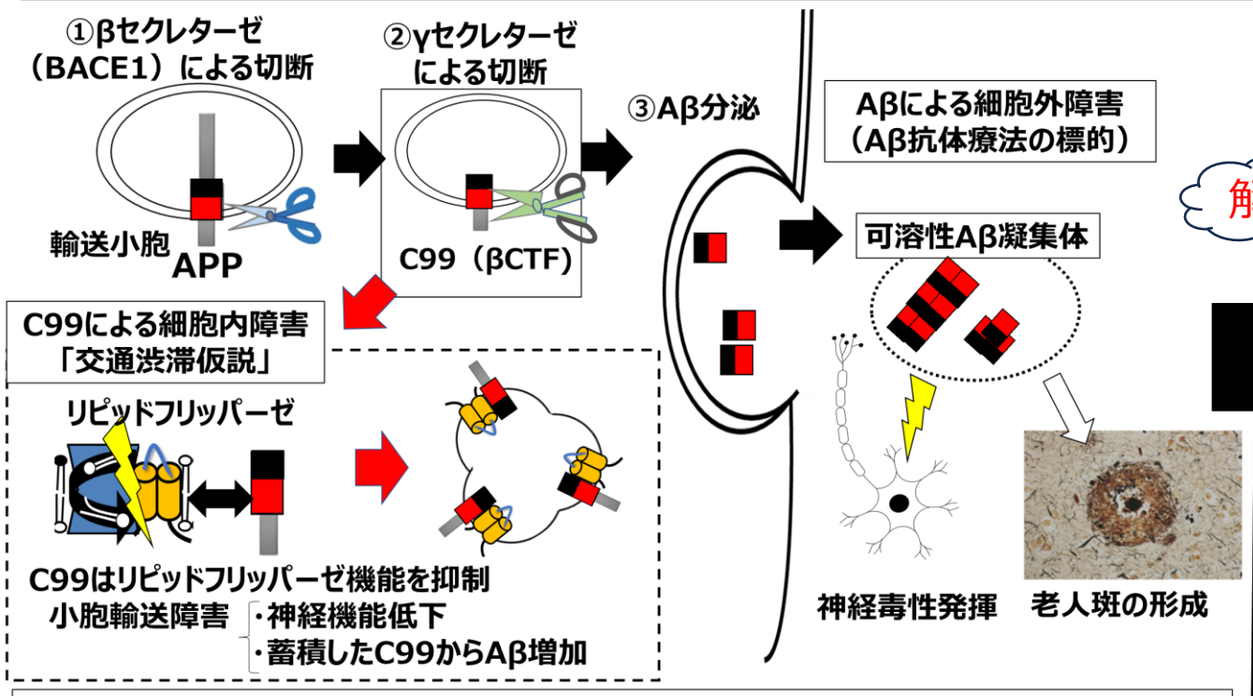
同様に凝集Aβを標的とする
レカネマブ・ドナネマブが承認

アミロイド仮説に基づいた治療の実現！AD治療薬開発は新しいフェーズへ

抗体療法の課題と今後のAD創薬の方向性

抗体療法は認知機能の低下を遅らせるにとどまり根治療法ではない
抗体は細胞**外**に**蓄積したAβ**を主なターゲットとする
→ADは細胞**内**病態を内包する「**合併症**」であり、その対処も必要。

Aβ前駆体「C99」による細胞内病態「交通渋滞仮説」

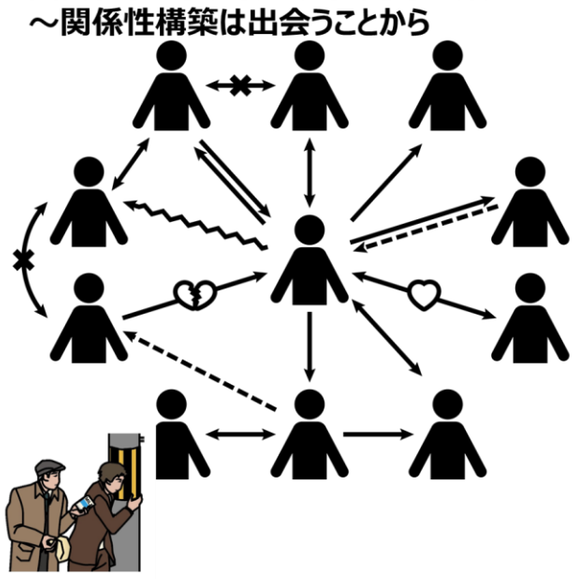


C99とAβは類似した構造を持つ！→両病態に対応できる多機能的治療薬の可能性

② 人工的な相互作用誘導とは？

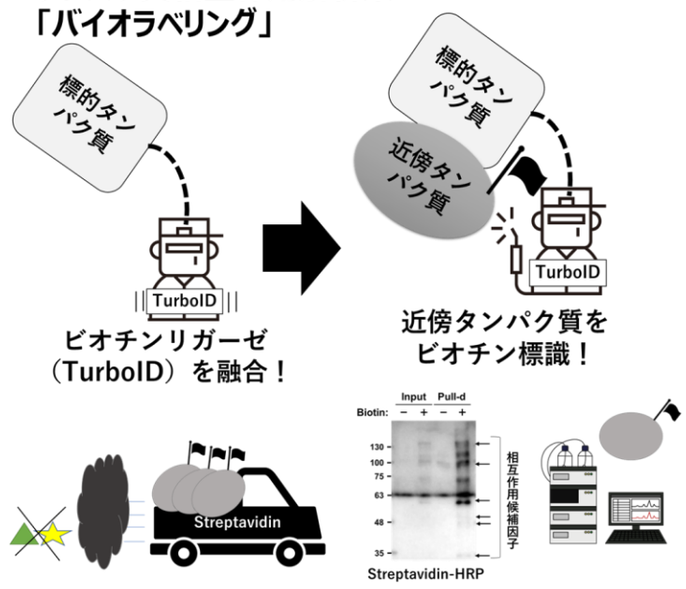
タンパク質の機能解明には相互作用の解析が欠かせない

出会わないと恋も失恋もできないんだ！
～関係性構築は出会うことから



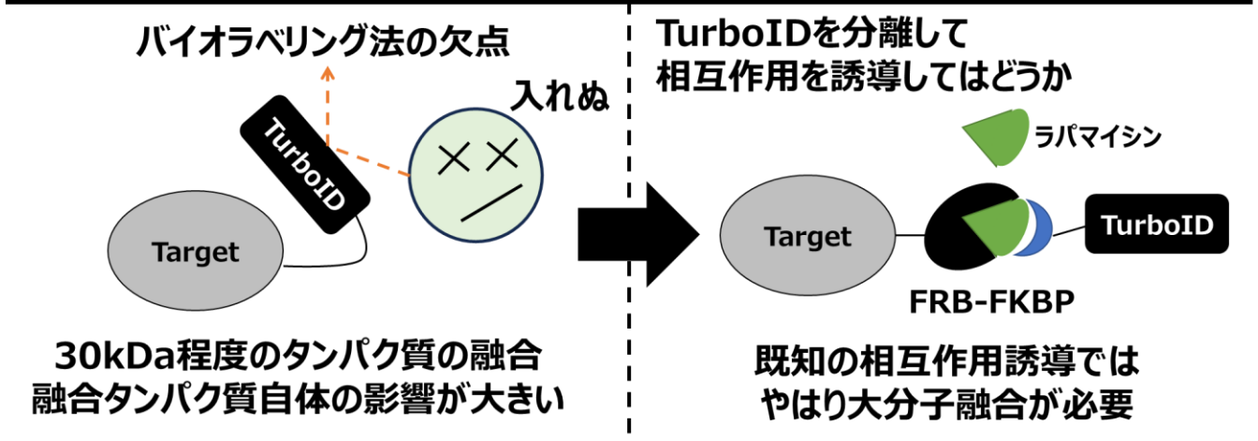
関係者を洗えば、中心の人物像がわかる

タンパク質相互作用解析系
「バイオラベリング」



ビオチン・アビジン結合を利用して精製
タンパク質の相互作用因子ネットワークを構築！

バイオラベリングの欠点～大きい！



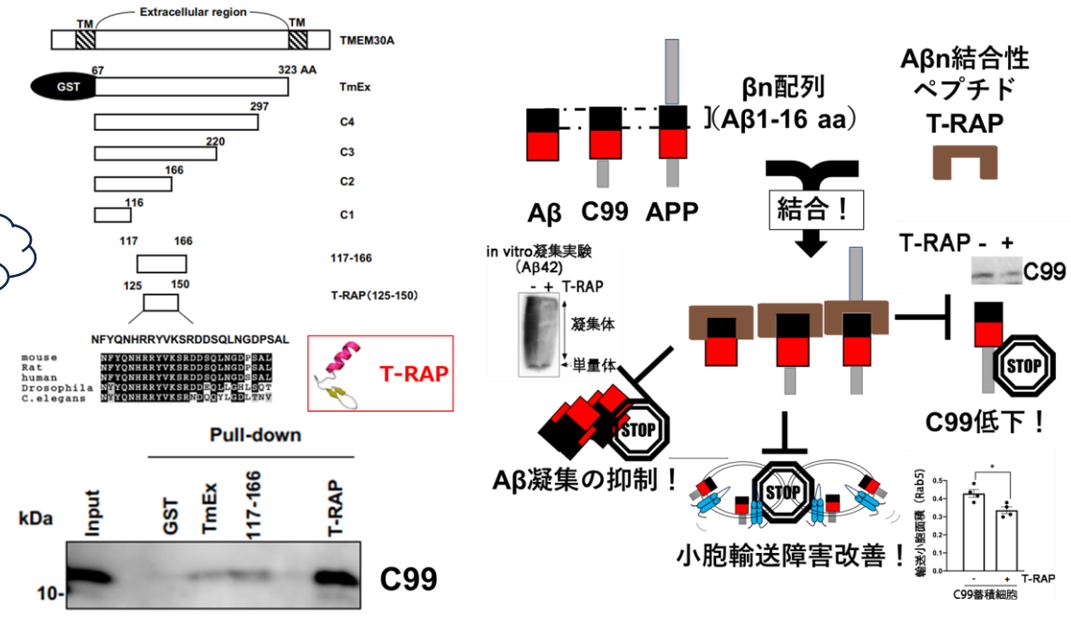
Unmet Needs～より小分子の配列で相互作用が誘導できないか？

解決

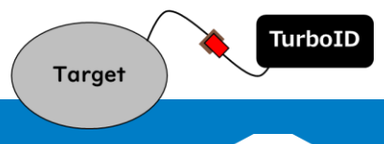
T-RAPは多機能性AD創薬・人工的相互作用誘導の起点となりうる

C99と相互作用する配列
T-RAPを見出した

T-RAPはAβ・C99の共通配列βnに結合し、
両者の毒性を改善する**多機能性**をもつ



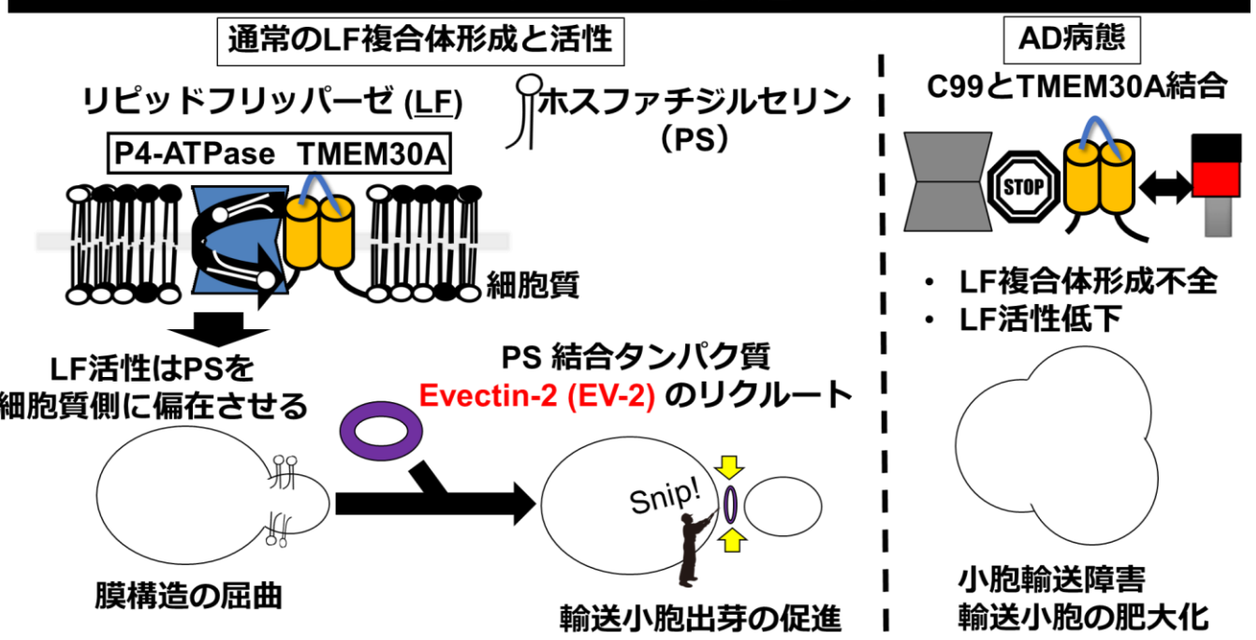
βnとT-RAPはどちらも小分子であり、その相互作用を利用し、
人工的相互作用が誘導できるのではないかと想起した。



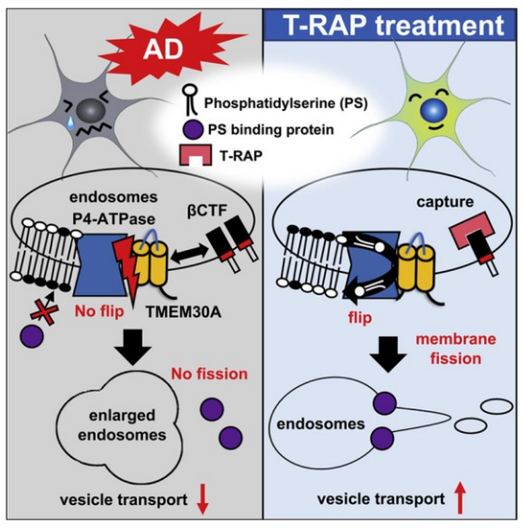
→標的の機能を損なわない相互作用解析へ！

これまでの業績

リピッドフリッパーゼと交通渋滞仮説



T-RAPは「交通渋滞仮説」に基づく病態を改善できる



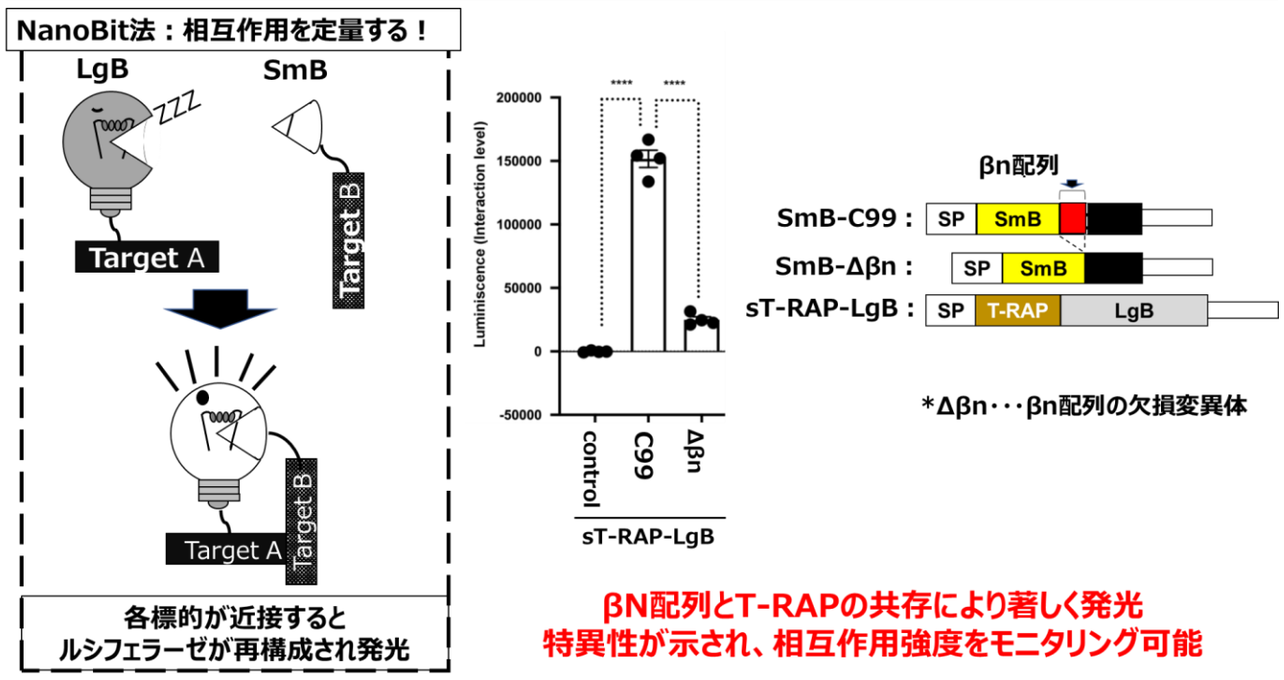
Kaneshiro et al., 2021 iScience

ご興味ありましたら下記もご参考ください。
←論文　特許↓　プレスリリース↑

アルツハイマー病予防治療薬のスクリーニング法（特開2016-011849）

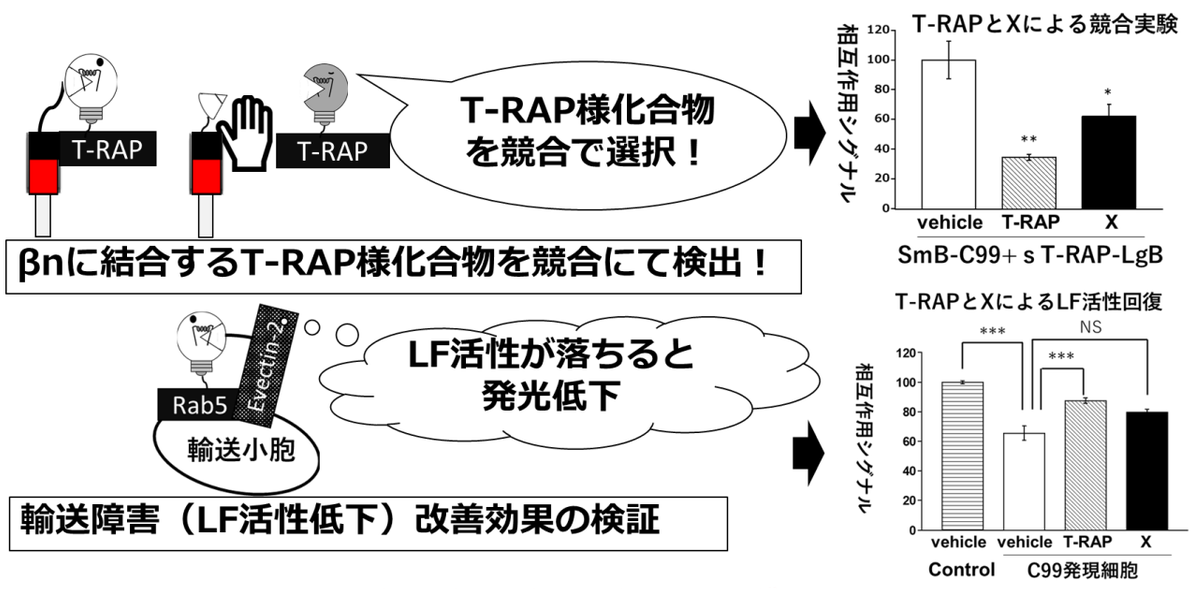
T-RAP様多機能性AD治療薬スクリーニング法の開発

T-RAPとβn配列の相互作用を検出できるレポーター系の創出



βN配列とT-RAPの共存により著しく発光
特異性が示され、相互作用強度をモニタリング可能

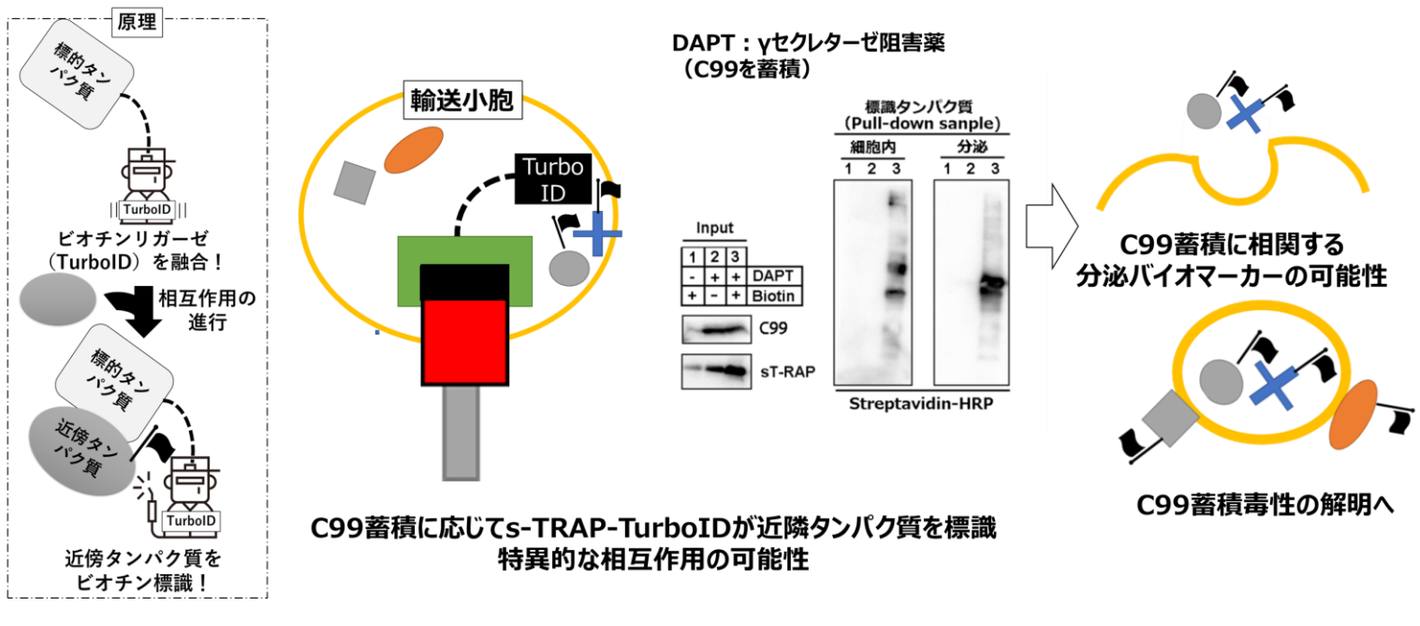
レポーター細胞系を用いた、T-RAP様化合物スクリーニング系の構築



既知のAβ結合化合物をスクリーニングし、Xを選定
XはT-RAP･βn相互作用と競合し、LF活性低下の改善傾向を示した

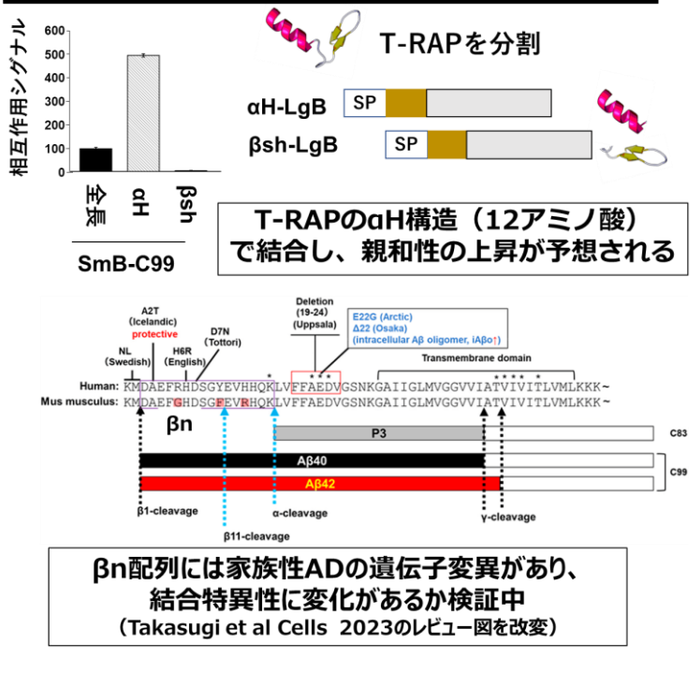
相互作用誘導についてのコンセプト確認と配列の最適化

T-RAPとβn配列の相互作用のバイオラベリングへの応用



C99蓄積に応じてs-TRAP-TurboIDが近隣タンパク質を標識
特異的な相互作用の可能性

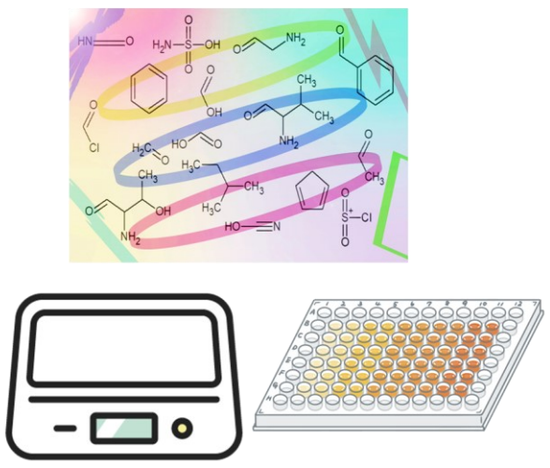
相互作用配列最適化の試み



βn配列には家族性ADの遺伝子変異があり、
結合特異性に変化があるか検証中
（Takasugi et al Cells 2023のレビュー図を改変）

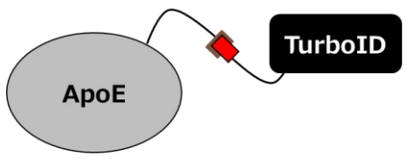
今後の展開

大規模スクリーニングのための自動化樹立へ



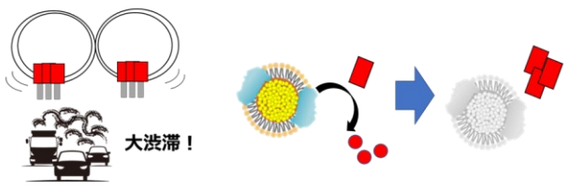
→多機能性のAD治療薬創出を目指す！

相互作用誘導による改良バイオラベリング法開発



→ApoEなどAD発症関連因子とTurboIDの人工的相互作用誘導が可能か検証中

相互作用利用によるAD発症機構の解明



→βCTFによるAD病態関与機構を明らかに！
→新規創薬ターゲットの同定へ！

アピールポイント及び現状の限界

- **多機能的なAD治療薬の創出は、現状の創薬研究の課題を克服できる可能性がある**
  →創薬実現のため、よりin vivoに近い実験系の構築が必要
  →海馬切片培養系（Kamikubo et al., 2017、2023）の構築を進めている
  （順天堂大学との共同研究）
- **スクリーニングシステムは簡便かつ、自動化も可能である**
  →現在コンセプト確認にとどまっており、より大規模なスクリーニングへと進む必要がある
- **相互作用誘導に関して、多様な生物学的応用が想起できる**
  →しかしβn配列は毒性を持つ可能性もあり、今後の最適が重要である

＊本研究は公益財団法人ライフサイエンス振興財団・両備樫園記念財団にご支援いただきました。
厚く御礼申し上げます

＊本ポスターの一部の図については、統合ギャラリー、Illust ACの素材を規約に基づいて使用しております

OKAYAMA UNIVERSITY