

アルツハイマー病の進行を抑制する新たなナノファイバー型ペプチド医薬を開発

蛋白質異常凝集を抑制する脳内移行性ペプチドナノファイバーの設計 [3Pc055]

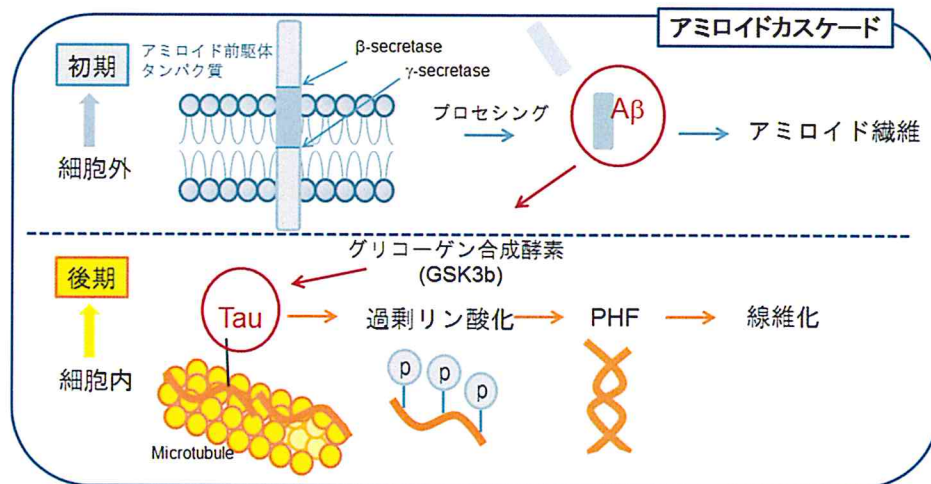
脳内移行性ペプチドナノファイバーによる蛋白質異常凝集抑制とアルツハイマー病制御 [2Pa085]

(京工繊大院) 植村卓哉、小林裕佳子、○和久友則、○田中直毅

(同志社大学脳科学研究科) 奥田充顕、杉本八郎

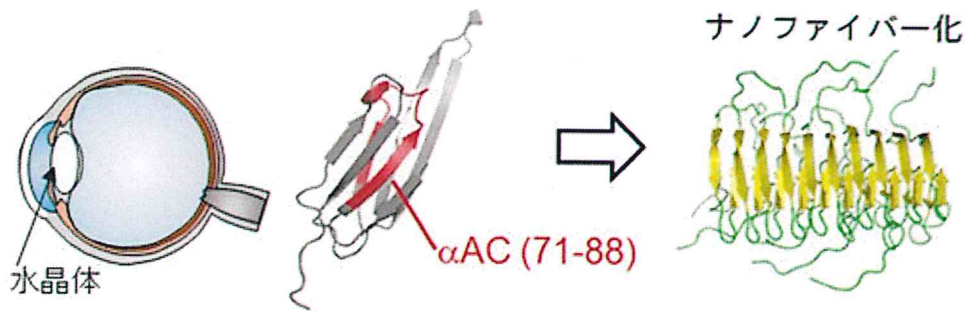
(Tel:075-771-3136)

京都工芸繊維大学の和久友則助教、田中直毅教授、同志社大学脳科学研究科の奥田充顕研究員、杉本八郎教授の研究グループはアルツハイマー病発症の原因である脳内の蛋白質異常凝集を抑制するナノファイバー型ペプチド医薬を新たに開発した。アルツハイマー病疾患モデルマウスにこのペプチド医薬を投与すると、アルツハイマー病の進行が抑制された。このペプチドは人体内に含まれるタンパク質由来の無害なアミノ酸配列を利用しており、今後新たなアルツハイマー病治療薬として応用できることが期待される。



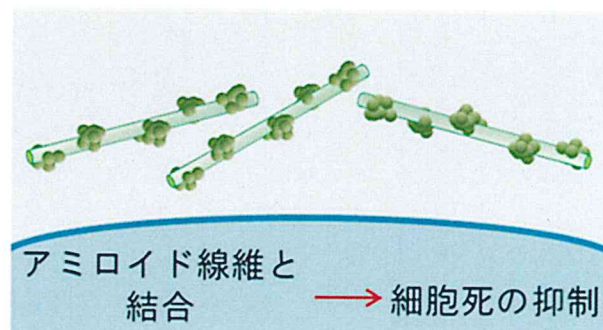
アルツハイマー病の原因となるアミロイドβとタウ蛋白質の異常凝集

アルツハイマー病は、細胞外におけるアミロイドβの異常凝集と、細胞内においてリン酸化を受け電荷が変化したタウ蛋白質の異常凝集が誘導する神経細胞死によって引き起こされる。そのため現在アルツハイマー病の薬剤として、抗アミロイドβ薬である酵素阻害剤や免疫療法、さらに抗タウタンパク質凝集薬としてタウのリン酸化阻害剤などの研究が行われている。しかしアルツハイマー病をより効率的に制御するためには、アミロイドβとタウタンパク質の異常凝集を同時に抑制する薬剤の開発が望まれている。我々はこれまで熱ショック蛋白質αクリスタリン由来のペプチドをアルツハイマー病治療薬として利用する研究を行ってきた。αクリスタリンは水晶体内でタンパク質凝集を防ぐことで、白内障を抑制する機能を有しており、その基質結合部位αAC (71-88): FVIFLDVKHFSPEDLTVK は、アミロイドβの異常凝集を抑制することが報告されていた。我々はこのαAC (71-88)が自己会合しナノファイバー化することで、蛋白質凝集抑制機能を増幅することを明らかにした。



αクリスタリン由来ペプチドαAC(71-88)のナノファイバー形成

さらにナノファイバーは疎水性相互作用によって蛋白質凝集体を表面に吸着することによってアミロイドβの凝集を抑制することも見出した。一方、この機能はナノファイバーの表面電荷に強く影響を受け、標的タンパク質と静電的に結合すると、表面電荷を喪失して蛋白質凝集を逆に促進することがわかった。したがって、酸性のアミロイドβと塩基性のタウタンパク質の双方の凝集を抑制するためには、塩基性配列を導入したペプチドを用いて表面電荷が中和されたナノファイバーを設計する必要がある。



ナノファイバー表面への蛋白質凝集体の結合

そこで本研究では塩基性細胞膜透過性配列アンテナペディア：RQIKIWFQNRRMKWKKをαAC(71-88)の末端に結合させたペプチドを利用して、表面電荷がゼロの中性ナノファイバーを調製した。このナノファイバーをマウスの静脈に投与すると、細胞膜透過機能により脳内へ移行することが蛍光顕微鏡によって確認できた。さらにアルツハイマー病疾患モデルマウスにナノファイバーを投与すると、アルツハイマー病の症状の進行が抑制されることがY字迷路試験によって確認できた。また、投与の際の患者への負担が少ない鼻粘膜投与した疾患モデルマウスにおいても、Y字迷路試験によって効果が確認され、現在脳内移行性の確認実験を行っている。以上の成果は新たなアルツハイマー病治療法につながる事が期待される。

(適用分野) 医薬品、検査薬