

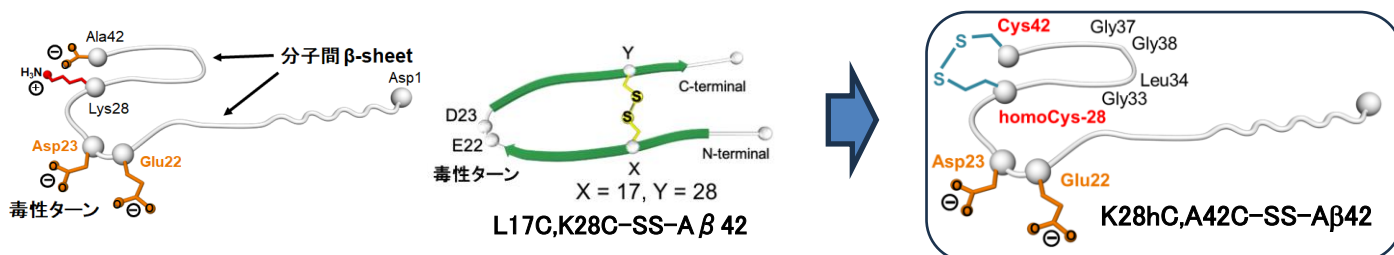
テーマ：配座固定した強毒性アミロイド β 42 誘導体

■ 背景

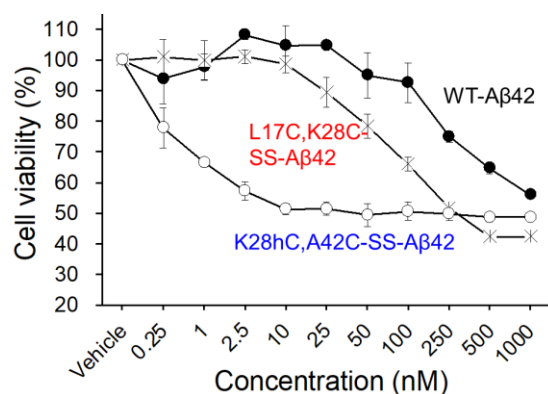
アミロイド β ($A\beta$) は、アルツハイマー型認知症 (AD) に見られる老人斑の主要構成たんぱく質であり、 $A\beta$ の重合・凝集が AD の最も早期の病理所見と考えられている。なかでも $A\beta$ オリゴマーは、神経毒性が強く脳細胞を障害することで認知症が発症すると考えられている (アミロイドオリゴマー仮説)。近年、 $A\beta$ 抗体であるレカネマブやドナネマブが軽度認知障害 (MCI) の治療薬として承認されている。 $A\beta$ は本来神経保護作用や抗菌作用を持つため、毒性の強い $A\beta$ オリゴマー以外を除去することは副作用という点で望ましくない。上記 $A\beta$ 抗体は臨床試験においてアミロイド関連画像異常などの副作用が認められており、これは毒性の強い $A\beta$ のみを除去する新規 $A\beta$ 抗体を開発することで回避可能と考えられる。

■ 強毒性 $A\beta$ 42 の設計と細胞毒性評価

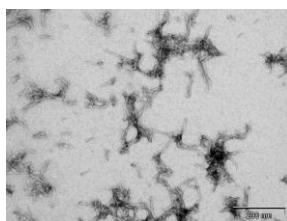
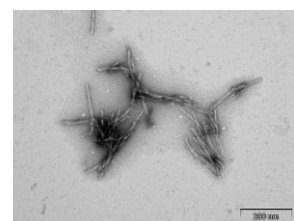
AD 患者脳のクライオ電顕の結果によれば、Lys28 と Ala42 が近づくことで、Glu22 及び Asp23 の近傍で毒性ターン構造が出現すると仮定される (左図)。我々は 17 位と 28 位を結合させ毒性ターン構造を固定化した $A\beta$ 42 誘導体を提案してきた (中図)。今回 28–42 位間のジスルフィド架橋により、二次的に Glu22 と Asp23 の間で毒性ターン構造を生じさせることにより、ヒト脳内に存在する毒性オリゴマーの構造に極めて類似した構造が取れると考えた (右図)。



下図に示すように新規配座固定 $A\beta$ 42 誘導体 (K28hC, A42C-SS-A β 42) は、THP1 細胞に対して WT-A β 42 と比べて約 1/1,000 の極めて低濃度 (250 pM) から有意な細胞毒性を示した。SH-SY5Y 細胞でも同様の結果を与えた。



透過顕微鏡による形態を観察すると、WT-A β 42 の凝集体と比較して、K28hC, A42C-SS-A β 42 は、粒子の細かいプロトフィブリル構造を形成・維持していることが明らかになった。

K28hC, A42C-SS-A β 42WT-A β 42

■ 製薬企業との協働

我々が見出した強毒性 $A\beta$ 42 誘導体は新規な $A\beta$ 抗体を作成する上で有用であり、特許出願済である (特願2024-010920、特開2025-116476)。また、別の企業と診断薬開発を進めているため、治験において診断薬として活用できる可能性もある。強毒性 $A\beta$ 42 誘導体を元にしたヒト用新規 $A\beta$ 抗体の開発に向けて、我々と協働して取り組んで下さる企業を求めています。なお、本研究は同志社大学との共同研究による成果であり、第67回天然有機化合物討論会 (仙台市) ポスター発表 (P1-42) 2025年9月にて発表済である。

■ 病理診断科のホームページ

https://www.shiga-med.ac.jp/hospital/doc/department/department/diagnostic_dathology/index.html/