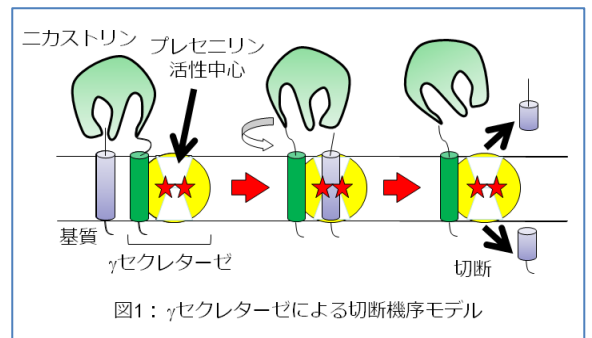


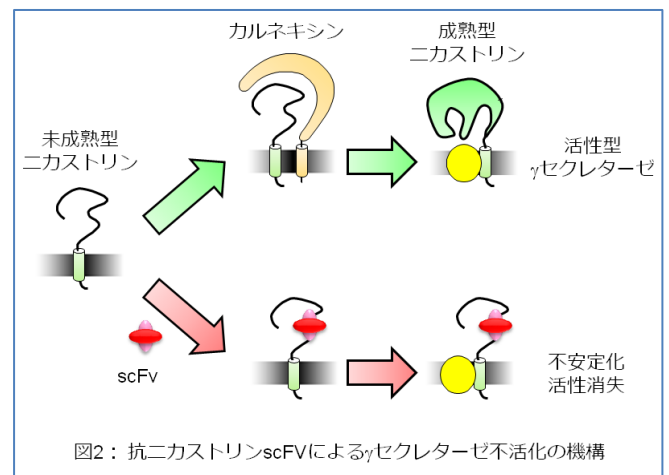
## 単鎖抗体により $\gamma$ セクレターゼ活性を抑制する方法を開発

JST 目的基礎研究事業の一環として、東京大学大学院薬学系研究科の富田泰輔准教授、林幾雄博士研究員、高鳥翔大学院生、福田磨育子大学院生、大沢智子研究員、医学系研究科・薬学系研究科の岩坪威教授らは、世界で初めてモノクローナル抗体誘導体を用いた $\gamma$ セクレターゼ活性制御法の開発に成功しました。

$\gamma$ セクレターゼはアルツハイマー病脳に蓄積する A $\beta$ ペプチドの産生を行う膜結合型複合体を本態とする酵素です。これまでに富田、岩坪らは $\gamma$ セクレターゼがプレセニン、ニカストリン、APH-1、PEN-2 の 4 つの膜蛋白を基本構成因子とする膜蛋白複合体であること、プレセニンがその活性中心サブユニットであり、これまでに開発されてきた $\gamma$ セクレターゼ阻害剤の多くがプレセニンを標的分子としていることを明らかにしてきました。一方で、その他の構成因子が $\gamma$ セクレターゼ活性にどのように関わっているのか、その機能を阻害することで $\gamma$ セクレターゼ活性を制御することができるかについては、主に遺伝子改変による分子生物学的手法による解析がなされてきたため、naïve な $\gamma$ セクレターゼにおける機能制御については明らかではありませんでした。



しかし $\gamma$ セクレターゼ阻害剤及びモジュレーターは根本的アルツハイマー病治療薬として治験に入っており、新規 $\gamma$ セクレターゼ活性制御法の開発は新たな化合物のスクリーニング・同定につながるから重要であると考えられています。構成因子の一つであるニカストリン (Nicastrin) は大きな細胞外領域を持ちます。また切断機序において初期基質結合部位として機能することが報告されており (図 1)、この領域の機能制御は新規阻害剤の開発につながるものが期待されています。このような標的分子が明確な場合の創薬手法として、近年「分子標的薬」としてのモノクローナル抗体の応用が注目されています。そこで今回ニカストリンの細胞外領域に対する新規モノクローナル抗体の樹立に成功し、この抗体を基に単鎖抗体 (Single chain variable fragment) を作出しました。この単鎖抗体を培養細胞に発現させたところ、ニカストリン細胞外領域の糖鎖修飾および構造異常を惹起することで $\gamma$ セクレターゼの不安定化を引き起こし、A $\beta$ ペプチド産生が抑制されることを見出しました (図 2)。またこの解析から、ニカストリンが小胞体において分子シャペロンであるカルネキシンとの結合を通じて成熟化することが必須であることが示されました。これらの結果は、ニカストリンの細胞外領域が $\gamma$ セクレターゼの安定性及び活性に重要な役割を果たしていることを示します。またニカストリンが $\gamma$ セクレターゼ活性を制御する創薬標的となりうることを世界で初めて示しました。将来的には、生物製剤の一つとして着目されている「抗体医薬」による $\gamma$ セクレターゼ活性の制御法開発へつながることが期待されます。



本研究成果は 2009 年 10 月 9 日発行の米国科学雑誌「The Journal of Biological Chemistry」誌に掲載されました。

Ikuo Hayashi, Sho Takatori, Yasuomi Urano, Hiroko Iwanari, Noriko Isoo, Satoko Osawa, Maiko A. Fukuda, Tatsuhiko Kodama, Takao Hamakubo, Tong Li, Philip C. Wong, Taisuke Tomita, and Takeshi Iwatsubo  
Single chain variable fragment against Nicastrin inhibits the  $\gamma$ -secretase activity.  
The Journal of Biological Chemistry 284:27838-27847, 2009

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）

研究領域：精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出

研究総括：樋口 輝彦（国立精神・神経センター 総長）

研究課題名：アルツハイマー病根本治療薬創出のための統合的研究

研究代表者：岩坪 威

研究機関：平成 19 年 10 月～平成 25 年 3 月