

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名: ペプチドリーム株式会社

研究リーダー所属機関名 : 同志社大学

課題名: 特殊ペプチド化合物によるアミロイド タンパク質特異的産生抑制法の開発

1. 顕在化ステージの目的

本研究ではアルツハイマー病原因物質と考えられているアミロイド タンパク質(A β)の産生を基質特異的に抑制する方法の開発を目指している。A β 産生の直接の基質となる CTF に特異的に結合する特殊ペプチドを合成し、まずは可溶性膜フラクションにおいて基質特異的な A β 産生抑制を目的としている。最終的には基質特異的抑制能が確認された合成ペプチドをアルツハイマー病モデルマウス(Tg2576)に投与して、脳内の A β 量、プラーク量を評価して、in vivo においても A β 産生抑制能があることを確認してアルツハイマー病制圧のための創薬のリード化合物として確立する。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

基質特異的 A β 産生抑制に必要な CTF 上の領域を決定することができた。

1. CTF 以外の基質(Notch、CTF、APLP1、APLP2)を調製した。これらの基質は、本来のアミノ末端を保持しているため、セクレターゼの基質特異性を検証することができる。
2. 独自に確立した セクレターゼ活性評価系をもちいて、上記 CTF 領域をブロックすると 切断も阻害することがわかった。つまり、CTF の特定の領域をブロックすると、切断と 切断の双方を基質特異的に抑制できることがわかった。

企業の研究成果

CTF アミノ末端を含む3種類の APP 部分配列を標的分子として親和性に基づくペプチドライブラリーのスクリーニングを行い、セクレターゼの活性を抑制するペプチドの取得を試みた。アミロイド 1-28 に対してはチオエーテル環状化ペプチドが十数種類選択され、切断部位を中心とした APP 配列に対しては直鎖状のペプチドが6種類選択された。さらに CTF アミノ末端の構造をより選択的にブロックする高親和性ペプチドを得る目的でN-メチルアミノ酸などを含む特殊ペプチドライブラリーを調製し、そのスクリーニング系を確立した。

3. 総合所見

アルツハイマー病の治療を目指す、特殊ペプチドの研究は興味深いがペプチドのスクリーニング数が不十分であり、まだリード化合物は得られていない。