

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： アミロイド形成の分子機構解明と阻害剤・診断法

2. 研究代表者： 三原 久和（東工大生命理工研 助教授）

3. 研究概要：

アルツハイマー病やプリオン病に代表されるアミロイド性疾患の分子機構解明とそれに基づいた新規の阻害機構や診断法開発のための基盤研究を実施している。

本研究はさきがけ研究の発展型として行っており、以下概要をまとめる。

① 相同的配列認識によるアミロイド線維形成の機構解析

さきがけ研究において世界に先駆けて開発した人工のアミロイド性ペプチドを用いる研究から、アミロイド化は、相同的な配列が認識され集合化、線維化し、また相同的配列をもち、溶解性の高い配列が阻害剤となるタンパク質の自己組織化機構によるものであることを発見した。

② アミロイド線維増幅・診断システムの開発

この相同性配列認識・阻害機構に基づき、アルツハイマー病の  $\beta$  アミロイドペプチド(A $\beta$ )を認識し、アミロイド線維化を増幅させる新規のシステムの構築に成功した。これは相同的な配列を認識する人工の短鎖ペプチドを種々設計し、A $\beta$ の線維核を検出容易な濃度まで増幅させるシステムであり、微量なA $\beta$ を増幅し、検出しやすい。特に新規の診断法開発の基盤となるものである。

③ アミロイド線維化を阻害するRNAシステムの開発

さらに細胞システムでの阻害および検出・診断系の構築を目指して、アミロイド線維を特異的に認識するRNAアプタマーの開発にも着手した。アルツハイマー病の  $\beta$  アミロイドペプチド(A $\beta$ )の線維になっていないモノマーペプチドを特異的に認識するRNAアプタマーを試験管内進化法(セレックス法)により、世界に先駆けて獲得することに成功した。またそれらのRNAアプタマーの内、いくつかが強くA $\beta$ のアミロイド線維化を阻害することを蛍光法および電子顕微鏡観察により明らかにした。これは細胞内でDNAから発現させたRNAによりアミロイド前駆体を捕捉し、アミロイドの線維化を阻害する薬剤の設計に有効である。

4. 中間評価結果

4-1 研究の進捗状況と今後の見込み

当初の期待通り、アミロイド線維形成の阻害剤となるペプチドを見出すことが出来た。研究は順調に進展している。アミロイドーシスやそれに関わるアミロイド線維の重要性は国内外における狂牛病、アルツハイマー病などの社会問題とも関連して高まっている。そのような中で、ア

ミロイド線維の分子メカニズムを解明し、国際的にも第一線にあることは評価できる。また阻害剤としてのRNAシステムの開発も進んでおり、今後も期待できる。

#### 4-2 研究成果の現状と今後の見込み

ペプチドレベルでのアミロイド線維形成に関しては、人為的にも制御出来るレベルであり、診断法としての応用も現実味が出てきた。また実際のアルツハイマーペプチドに関する研究成果もある。

ただし、モデルペプチドでの研究という感があり、今後さらにインパクトを高めるには生化学的・医化学的な世界で評価されるようになる必要がある。競争者も多くなり、独走を許されないので一層のレベルアップを図ってもらいたい。

#### 4-3 総合的評価

三原の研究は、アミロイド形成の分子機構と阻害剤・診断法の開発に関する、化学合成モデル人工ペプチドを用いた研究として国内外で高く評価されている。モデルペプチドレベルではあるが、アミロイド診断・阻害システムに繋がる成果が得られている。また、RNAアプタマーを用いた進化工学的な手法は大変独創的なものであり、今後の進展に大きな期待が寄せられる。

しかし、一部の審査員の意見にあるように、この分野は現在大変競争が激しく、人工ペプチドを用いた研究においても決して三原の独断場とは言えない状況になりつつあるので、今後より一層独創的で学術的にも高いレベルの研究を継続することが必要とされる。また、より生化学や医学的な視点もとり入れることが将来的な発展のためには必要となるであろう。