

# 細胞の液液相分離現象にフォーカスした新規治療薬の開発

プロジェクト  
責任者

大阪公立大学

准教授 中嶋 秀満

プロジェクト概要

## GAPDH凝集阻害剤：神経変性疾患治療薬、脳保護薬

ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望しています

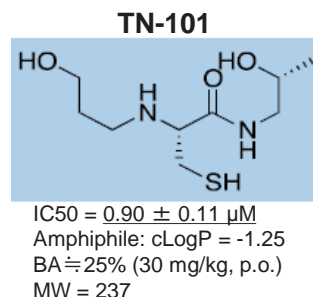
アルツハイマー病／パーキンソン病／ハンチントン病／筋萎縮性側索硬化症（ALS）／多系統萎縮症（MSA）などの神経変性疾患治療薬および急性期脳卒中に対する脳保護薬の開発

### ◆背景

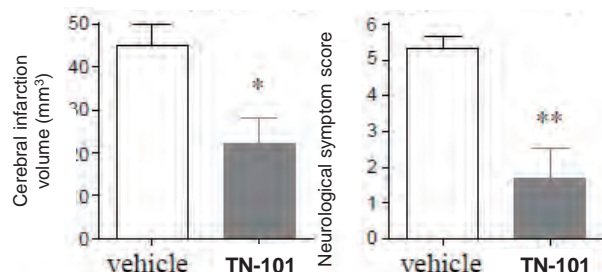
低酸素の条件では、細胞内の解糖系酵素群が凝集しG-bodyを形成することが知られてきた。液液相分離に基づくこの凝集体は、細胞質で膜のないオルガネラとして機能し生物学上のトピックとして注目されている。Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) は、一般に解糖系酵素として知られている。一方でGAPDHは酸化ストレスに応答して細胞死を誘導することも知られている。GAPDHは自己凝集してアミロイド様構造体を形成するが、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳卒中など多くの脳神経疾患の病変部には、これらの構造体が検出されることが知られており、病態形成に深く関与すると考えられている。

### ◆発明

GAPDHの凝集メカニズムを解析し、凝集に関わるアミノ酸配列からヒントを得て、GAPDHの自己凝集を阻害するペプチドをデザイン、さらにそこから新規の低分子化合物TN-101を創製した。この化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多系統萎縮症（MSA）脳卒中などの治療薬として開発が期待できる。



### ◆TN-101の有効性評価 In-vivo 試験



### マウス脳卒中モデルにおける保護効果

脳卒中モデルマウスにTN-101を脳脊髄内投与した。24時間後、脳梗塞巣は減少し、末梢のしびれなど神経症状スコアも改善した。GAPDH凝集阻害が、脳卒中において有効であることが分かった。

対象疾患: 神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳卒中)、がん、糖尿病関連疾患  
特許情報: JP6838743B2 非ペプチド性GAPDH凝集阻害剤  
技術の特徴: GAPDH凝集阻害作用を有する低分子化合物  
市場性、開発における課題: アルツハイマー病、脳卒中の治療薬であり市場性、開発意義は大きい  
希望する企業連携の内容: ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望

## Development of new therapeutic agents focused on the liquid-liquid phase separation phenomenon of cells

Principal Investigator

Osaka Metropolitan University

Associate professor Hidemitsu NAKAJIMA

Project Outline

### GAPDH Aggregation Inhibitor for the Treatment of Cranial Neuropathy

We are seeking companies to develop it further through licensing.

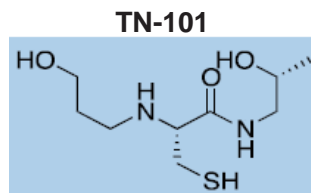
**Potential preventive/therapeutic agent for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke**

#### ◆Background

Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) transphosphorylates glyceraldehyde-3-phosphate (G3P) to reversibly convert G3P to 1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG). It is reported that GAPDH induces apoptosis in response to oxidative stress. Dr. Nakajima's group at Osaka Prefecture University has been investigating this GAPDH-induced apoptosis cascade and found that GAPDH self-assembles to form an amyloid-like aggregate, which later triggers to promote amyloid fibrosis in various neurodegenerative diseases.

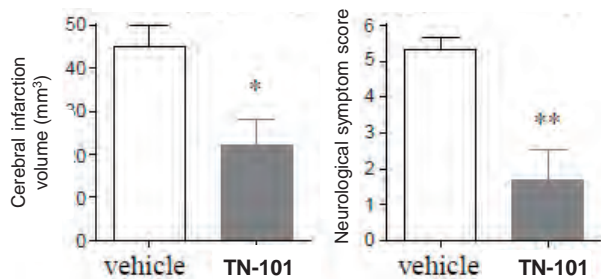
#### ◆Description

The research group developed a novel compound **TN-101** that targets GAPDH aggregation to prevent, treat and improve cranial neuropathy such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke.



IC50 =  $0.90 \pm 0.11 \mu\text{M}$   
 Amphiphile: cLogP = -1.25  
 BA  $\approx$  25% (30 mg/kg, p.o.)  
 MW = 237

#### ◆In-vivo evaluations of TN-101



#### Cerebral protective effect of TN-101 in ischemic model mice

TN-101 was administrated to ischemic model mice intraventricularly. At 24 hours post-administration, the infarction volume decreased and neurological symptoms improved. These results show that inhibiting GAPDH aggregation can effectively prevent, treat, or improve neurological symptoms caused by blood flow disorders such as stroke.

Indication : Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke.

Patent : JP6838743B2 , Non-peptidic GAPDH aggregation inhibitor

Modality : New Chemical Entity

We are seeking companies to develop it further through licensing.