

副作用のない抗認知症薬の創出を目指した研究

プロジェクト
責任者

同志社大学大学院生命医科学研究科 神経病理学

教授 舟本 聡

プロジェクト概要

アルツハイマー病 (AD) は主要な認知症で、脳内の①老人斑、②神経原線維変化、③神経細胞の脱落の特徴がある。老人斑の構成成分であるアミロイドβ (Aβ) が原因物質として知られ、現在これの凝集体を標的とした抗体医薬が上市されている。しかし、副作用の観点から投与対象が制限されている。本プロジェクトでは、副作用のないAβ産生抑制ペプチド (S4RR) を開発している。

S4RRはAβ産生基質を標的とする

S4RRは非天然アミノ酸を含む13残基のペプチドで、Aβ産生基質のAPPに特異的に結合し、Aβ産生酵素(βセクレターゼとγセクレターゼ)との相互作用を阻止することで切断(Aβ産生)を抑制する(図1)。βセクレターゼとγセクレターゼ活性を阻害しないので、他のタンパク質の切断不全がなく、副作用の軽減が予想される。

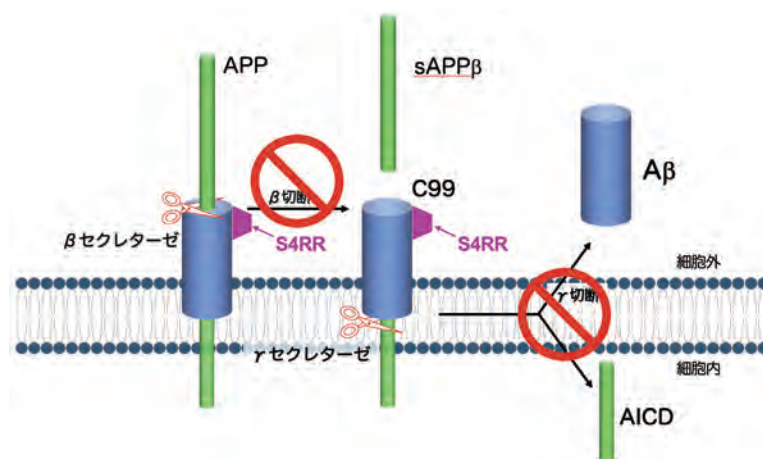


図1 Aβ産生機序とS4RRの作用

S4RRはAβ産生を抑制しモデルで改善を示した

ADモデルマウスにS4RRを経鼻投与(毎週)し、10週後の脳内Aβ量が有意に低下していた(図2A)。S4RR投与ADモデルマウスは、モリス水迷路反転試験で認知機能に有意な改善を示した(図2B)。

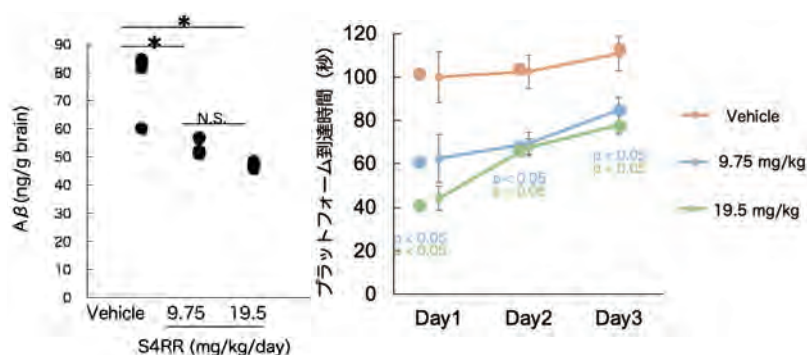


図2 Aβ産生抑制と認知機能改善

対象疾患：アルツハイマー病

特許情報：特許第6168998号、特許第7315964号

技術の特徴：基質に結合してAβ産生を抑制するペプチド

市場性、開発における課題：患者数 国内600万人 世界5,500万人、安定性の向上

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウト

Inhibition A β production by APP-targeting peptide

Principal Investigator

Department of Medical Life Systems, Doshisha University

Professor Satoru FUNAMOTO

Project Outline

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia and is characterized by senile plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal loss. Amyloid β (A β), the major component of senile plaques, is a real culprit of AD. Currently, anti-A β antibodies are on the market. However, several side effects are reported. We developed APP-targeting peptide (S4RR) to inhibit A β production without harmful side effect.

S4RR is designed to bind APP, the substrate for A β production

S4RR is composed of 13 residues, containing non-natural amino acid. S4RR binds to APP specifically and inhibit APP interaction with β -/ γ -secretases (Fig. 1). S4RR exhibits no interference with activity of secretases. We expect no harmful side effect with S4RR.

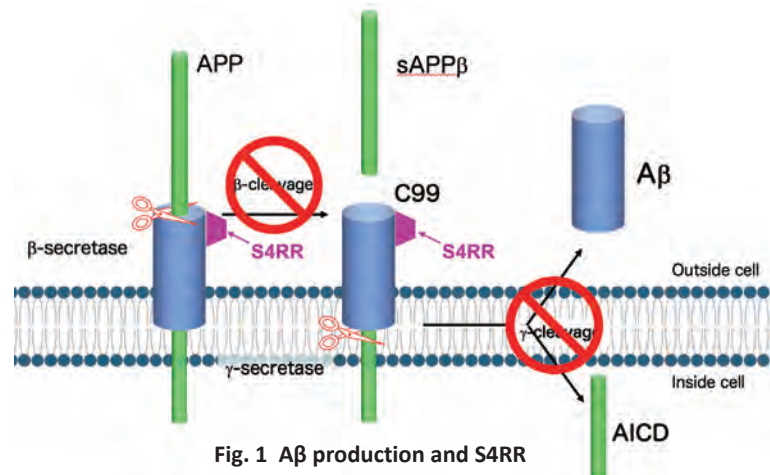


Fig. 1 A β production and S4RR

S4RR exhibits inhibition of A β production and improvement of cognitive impairment

We administrated S4RR to AD model mice (QW). Levels of A β in AD mice brains administrated for 10 wk reduced significantly (Fig. 2A). S4RR-administrated AD model mice exhibited improvement of cognitive impairment (Fig. 2B).

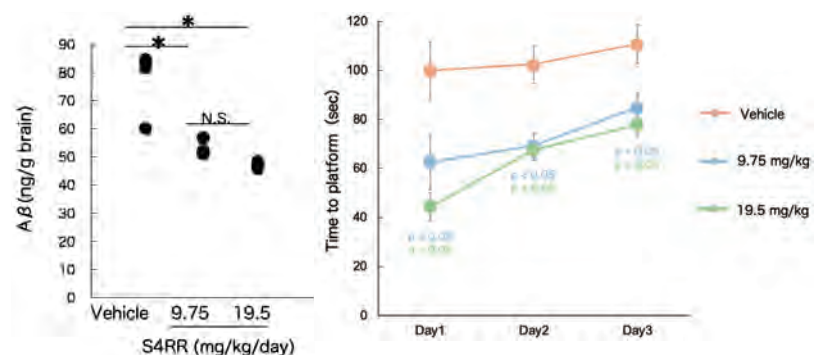


Fig. 2 Inhibition of A β production and improvement of cognitive impairment by S4RR

Target disease : Alzheimer's disease

Patent information : 6168998、7315964

Technical features : Peptide

Marketability and issues in development : 55 million, stability

Desired nature of corporate collaboration : Joint research and license out