

報道関係各位

2021 年 7 月 29 日

国立大学法人東京医科歯科大学

「ペプチド中分子、ヘプタ・ヒスチジンによるタウ凝集阻害」 — 新たなモダリティによる認知症治療開発に期待 —

【ポイント】

- ヘプタ・ヒスチジンがタウタンパク質の凝集を阻害することを発見しました。
- ヘプタ・ヒスチジンがタウタンパク質の様々な部位に弱く結合して凝集阻害につながることを示しました。
- ヘプタ・ヒスチジンはハンチントン病、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、進行性核上性麻痺 (PSP) などの複数の神経変性疾患治療に向けて、開発可能であることを示しました。

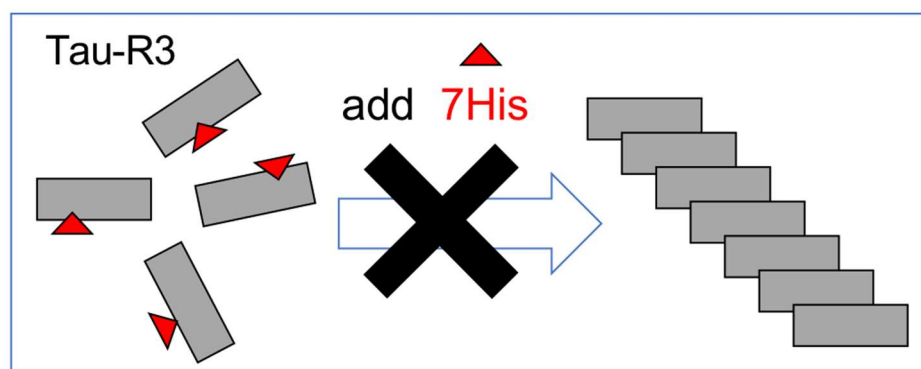
東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター神経病理学分野の岡澤均教授の研究グループは、広島大学などとの共同研究で、岡澤教授グループがハンチントン病の治療シーズとして報告したヘプタ・ヒスチジン※¹が、タウタンパク質の凝集を阻害することを発見し、これによって、この中分子ペプチドがハンチントン病に加えて、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症※²、進行性核上性麻痺(PSP)※³などのタウオパチーと呼ばれる複数の神経変性疾患の治療に向けて治療薬開発シーズとなりうることを示しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域・シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成)、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤 A)などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、アメリカ化学会(American Chemical Society, 略称 ACS)が発行する国際科学雑誌 ACS Chemical Neuroscience において、2021 年 7 月 28 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

社会の高齢化が進む日本では、神経変性に起因する認知症はより大きな問題となっています。既に高齢者のほぼ5人に1人が認知症に罹患していると言われ、その半分以上は、神経変性による認知症の代表格であるアルツハイマー病が原因です。タウタンパク質は、アルツハイマー病の海馬や大脳の神経細胞の内部に蓄積し細胞を障害することが知られていますが、さらに、前頭側頭葉変性症、進行性核上性麻痺(PSP)などのタウオパチーと呼ばれる変性性認知症の病態を担うことでも知られています。また、タウタンパク質の凝集は、ハンチントン病の病態にも関与することが報告されています。

岡澤教授グループは、これまでに、DNA 損傷に対する修復機能低下が神経変性共通病態であることを、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病など複数の神経変性疾患において、世界に先駆けて報告してきました (Qi et al. Nature Cell Biol 2007; Enokido et al. J Cell Biol 2010; Fujita et al. Nature Commun 2013; Ito et al. EMBO Mol Med 2015; Taniguchi et al. Hum Mol Genet 2016; Homma et al, Life Sci Alliance 2021)。特に、ハンチントン病においては、同病の原因タンパク質である変異型ハンチンチンが Ku70 という DNA 損傷修復タンパク質と結合して、Ku70 の持つ DNA 損傷修復機能を妨げることを明らかにしました(Enokido et al. J Cell Biol 2010)。

そこで、岡澤教授グループは、1分子蛍光解析装置 MF20 を用いて化合物ライブラリーをスクリーニングし、Ku70 と変異型ハンチンチンの結合を阻害する分子として、ヘプタ・ヒスチジンを発見しました (Imamura et al, Sci Rep 2016)。この際、ヘプタ・ヒスチジンは変異型ハンチンチンが Ku70 タンパク質の表面の凹みに、はまり込むことを、先に凹みに入って邪魔していましたが、同時に、ヘプタ・ヒスチジンが凝集性の高いタンパク質と同じような振る舞いをするを見つけいていました。そこで今回の研究では、ヘプタ・ヒスチジンを用いた治療開発の対象疾患拡大のため、凝集性の高いタウタンパク質の凝集への作用を検討しました。



図：ヘプタ・ヒスチジンはタウタンパク質の凝集(重合)を阻害する

【研究成果の概要と意義】

今回の研究では、動的光散乱法^{※4}、電子顕微鏡凝集解析^{※5}、NMR 化学シフト^{※6}などの方法を用いて、様々な角度からヘプタ・ヒスチジンがタウタンパク質の凝集(重合)を阻害することを確認しました。現状の問題点は、ペプチドの脳移行効率が低いこと、消化管からの吸収効率、ペプチドの半減期などが挙げられますが、様々な工夫をすることで、これらの問題点の解決が可能と思われます。

また、認知症の治療は、がんの治療と同様に、多剤併用療法や、さらには複数の異なるモダリティ^{※7} の治療法を組み合わせた形に発展することが予想されています。今回の成果は、そのような複合的治療や、それぞれの患者さんに適した治療薬を選ぶ個別治療につながっていくことが期待されます。

【用語解説】

※1 ヘプタ・ヒスチジン

必須アミノ酸の一つであるヒスチジンを7個つなげたペプチドのこと。比較的容易に合成が可能である。今回の研究では細胞への取り込み効率を上げるために、TAT 配列と呼ばれる短いペプチド配列を、N 末端側に付加したもの(TAT-7His)でも実験を行っている。

※2 前頭側頭葉変性症(FTLD)

前頭側頭葉変性症 (FTLD)はアルツハイマー病、レビー小体型認知症に次ぐ有病率を示す認知症のひとつで、細胞内にタウ、TDP43 などの異常タンパク質が蓄積・凝集することが病理診断の重要な要素である。前頭側頭葉変性症には、遺伝性の明瞭な家族性発症と、遺伝性の不明瞭な孤発性発症があり、VCP 遺伝子、PGRN 遺伝子、CHMP2B 遺伝子、TDP43 遺伝子などが、家族性前頭側頭葉変性症の代表的な原因遺伝子として知られている。これらの遺伝子から産生されるタンパク質は、種々の機能を持っているが、いずれも DNA 損傷の修復に重要な役割を果たすことで共通している。

※3 進行性核上性麻痺(PSP)

タウタンパク質が神経細胞の中に蓄積・凝集することを病理学的特徴とするタウオパチーの代表的疾患。患者数は非常に少なく、希少性疾患で、厚生労働省の難病に指定されている。抗タウ抗体などのアルツハイマー病への治療薬候補を用いた臨床試験の対象疾患としても考えられている。パーキンソン病に類似した歩行障害、垂直方向の眼球運動障害、認知症などが症状である。

※4 動的光散乱法

動的光散乱法は溶液中に分散した微粒子のサイズを測定する方法である。溶液中の微粒子は、水や溶媒分子が衝突することでブラウン運動をしているが、その速度は大きな粒子では遅く、小さな粒子になるほど速くなる。この時、ブラウン運動をしている粒子にレーザー光を照射すると、粒子からの散乱光にはブラウン運動速度に対応した揺らぎが観測される。この揺らぎから自己相関関数を求めることにより、粒子のサイズが決定できる。タウタンパク質は凝集が進むにつれて粒子のサイズが大きくなるので、本方法によって、その凝集の程度を推定できる。

※5 電子顕微鏡凝集解析

タウタンパク質の凝集状態を透過型電子顕微鏡を用いて観察し、凝集・繊維化 (fibril) した tau タンパク質の fibril 長を、画像解析ソフト (Imaris) を利用して測定した。

※6 NMR 化学シフト

NMR 化学シフトは、分子を構成する原子核の置かれている環境を反映する指標である。NMR 測定においては、原子核(本研究では ^1H)の感じる磁場の強さが周りの環境によって影響を受けるため、その励起波長に標

準からのズレが生じる。このズレを「化学シフト」と呼び、原子核の置かれた環境を表す指標として用いる。本研究では、タウタンパク質とヘプタ・ヒスチジンとの相互作用の化学シフトへの影響から、その相互作用の程度を解析した。

※7 モダリティ

治療薬には、低分子、中分子、核酸医薬品、遺伝子治療、抗体治療など、さまざまなカテゴリーの治療法がある。このような治療薬候補のカテゴリーのことを医薬品開発では『モダリティ』と呼ぶ。

【論文情報】

掲載誌: ACS Chemical Neuroscience

論文タイトル: Hepta-histidine inhibits Tau aggregation

【研究者プロフィール】

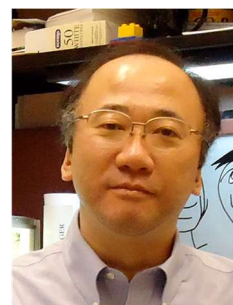
岡澤 均(オカザワ ヒトシ) Hitoshi Okazawa

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 教授、脳統合機能研究センター長

研究領域

神経内科学、神経科学、神経病理学、分子生物学



藤田 慶大(フジタ キョウタ) Kyota Fujita

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 講師、

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



田中 ひかり(タナカ ヒカリ) Hikari Tanaka

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 助教、

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



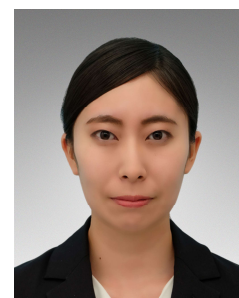
近藤 和(コンドウ カノウ) Kanoh Kondo

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 大学院生、

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 氏名 岡澤 均(オカザワ ヒトシ)

TEL:03-5803-5847 FAX:03-5803-5847

E-mail: okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp