

アルツハイマー病の神経傷害を抑制するペプチドを発見

～安価で有効な新規治療法と早期診断法の開発に期待～

ポイント

- ・脳由来の分泌ペプチド p3-Alc β がアミロイド β による神経傷害を保護・回復。
- ・神経細胞のミトコンドリアを活性化。
- ・安全で簡便な経皮投与製剤として、新規治療薬の開発への道を拓く。
- ・内在性 p3-Alc β の髄液・血液検査で早期 AD 診断法の開発に期待

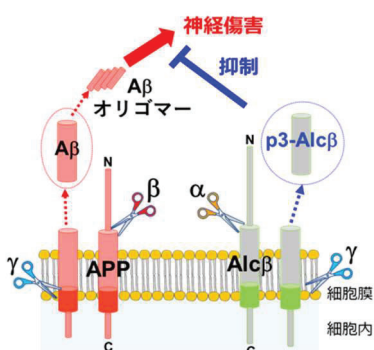
概要

北海道大学大学院薬学研究院の鈴木利治特任教授（認知症先進予防・解析学分野）、同大学大学院生命科学院博士後期課程（研究当時）の齋藤 遥氏、浜松医科大学の尾内康臣教授、産業技術総合研究所生物プロセス研究部門の羽田沙緒里主任研究員、浜松ホトニクス株式会社中央研究所の塚田秀夫主幹、株式会社ペプチド研究所の熊谷久美子サイエンスアドバイザーらの研究グループは、脳内で分泌されるペプチドの「p3-Alc β 」が神経細胞中のミトコンドリアを活性化することにより、アルツハイマー病の原因因子であるアミロイド β が引き起こす神経毒性を抑制することを見出しました。

脳に薬剤を作用させようとする、血液中の薬剤は血液脳関門(BBB)という強力なバリアによって通過を制限されます。しかし、末梢投与された p3-Alc β は、アルツハイマー病のマウスモデルの BBB を透過して、アルツハイマー病によって活性が低下したミトコンドリアを活性化させることが明らかになりました。本研究によって、有効で安価なアルツハイマー病治療薬の開発につながることを期待されます。本研究成果をもとに、経皮投与の製剤化に成功し、臨床試験へ向けた準備を進めています。

なお、本研究成果は、日本時間 2023 年 3 月 30 日 (木) 午後 7 時公開の *EMBO Molecular Medicine* 誌に掲載されました。<https://doi.org/10.15252/emmm.202217052>

本研究は AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム（脳移行性経皮吸収ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の前臨床試験）、AMED 認知症研究開発事業（非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究）などの支援を受けて行われました。**北海道大学の認知症先進予防・解析学分野は、ジャパン・メディカル・リーフ社の支援による寄附分野です。**



(左図) p3-Alc β の産生機構。p3-Alc β は神経膜タンパク質 Alcadin β (Alc β) から、A β は神経膜タンパク質 APP から切断酵素による切断を受けて細胞外に分泌される脳に存在するペプチドです。その活性部位の短いペプチドは末梢投与で脳へ移行し、A β による神経障害を抑制するため治療薬として有効です。アルツハイマー病患者では p3-Alc β レベルが低下しており、体内 p3-Alc β レベルの測定は、アルツハイマー病の新たな早期診断法開発にも貢献が期待できます。

【背景】

日本を含む先進諸国では、急速な高齢化による認知症患者の増加が社会問題となっています。2025年には、65歳以上の認知症患者の約700万人のうち、60～70%がアルツハイマー病（AD）になると推定されています。AD患者の脳内では、認知症を発症する20年以上も前から、アミロイド前駆体タンパク質（APP）から切り出されたアミロイドβペプチド（Aβ）が細胞外に分泌され、多量体（オリゴマー）が形成されます。やがてオリゴマーはより大きな凝集体となり、脳に沈着して老人斑と呼ばれるADに特徴的な病理像が認められるようになります。これまでのADの解析から、Aβオリゴマーが神経細胞のシナプスを傷害し、神経毒性を現すことがAD発症の引き金になるという証拠が積み重ねられてきました。このような経緯から、Aβ凝集阻害物質やAβを認識する抗体など、Aβをターゲットとした治療法の開発が進められてきました。

しかし、形成される多様なAβオリゴマーが様々な標的タンパク質（神経伝達物質受容体など）を介して神経毒性を発現することや、AD発症・悪化のメカニズムには個人差があることなどの複雑性が、有効な治療法の開発を困難にしています。現在開発が進んでいる治療薬の多くは、特定のタイプのAβオリゴマーや凝集体に対して高い結合親和性を示す抗体医薬です。そのため、ADの多様な発症機構の解明とその多様性に対応できる予防・治療法の開発が切望されています。

【研究手法】

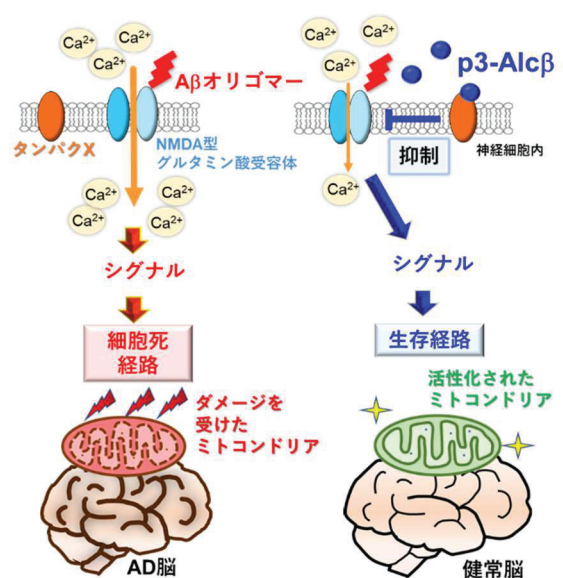
北海道大学のグループが見出した Alcadin β (Alc β) は神経細胞に特異的に発現する膜タンパク質で、Aβの前駆体膜タンパク質である APP を切断する酵素により同じ代謝様式で切断されることによって、p3-Alc β という 37-40 アミノ酸のペプチドを産生します (p1 の図)。p3-Alc β は Aβ とは異なり非凝集性のペプチドで、脳神経細胞から脳脊髄液中に分泌されます。研究グループは、AD患者の脳脊髄液中でこのペプチドが減少することを明らかにしてきました。本研究では、p3-Alc β の脳内における機能を初代培養神経細胞と AD マウスモデルを用いた実験により検証しました。

【研究成果】

これまでの研究から、Alcadin ファミリー分子から産生される p3-Alc の機能として、Aβ の神経毒性を促進するか、もしくは抑制することで AD の発症に関わることが予測できました。老化、特に AD 発症により Alc β の発現が低下し、その結果代謝産物である p3-Alc β の産生も減少します。p3-Alc β の神経細胞に対する効果を調べるために、Aβ による傷害を受けやすい大脳皮質および海馬由来のマウス初代培養神経細胞を使って、加齢や AD で低下するミトコンドリアの活性を評価する実験を行いました。その結果、37 アミノ酸の p3-Alc β 37 の添加によって、神経細胞の代謝活性の増加と、ミトコンドリアが産生するエネルギー源である ATP 産生量の増加が認められました。神経細胞は分裂による増殖をしないため、これらの細胞生存シグナルの増加は神経細胞のミトコンドリアの活性化を反映しています。

次に、p3-Alc β の 37 アミノ酸の中から機能部位を決定するために、断片化したペプチドを用いて検証した結果、9～19 番目の 11 アミノ酸 (p3-Alc β 9-19) がその機能部位であることが分かりました。この短いペプチド p3-Alc β 9-19 は、37 アミノ酸のペプチド (p3-Alc β 37) と同様に有意に神経細胞のミトコンドリアを活性化させ、Aβ オリゴマーに起因する傷害から神経細胞を保護する作用を有することを見出しました。

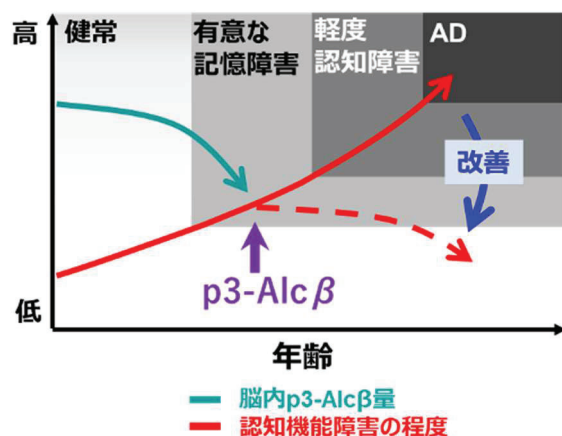
さらに、研究グループは、p3-AlcβがAβオリゴマーによる毒性から神経細胞を保護する作用がどのようなメカニズムによるものかを明らかにするために、カルシウムイオンに着目しました。Aβオリゴマーは細胞内への過剰なカルシウムイオンの流入を引き起こし、これが神経変性の引き金となることが報告されています。解析の結果、p3-Alcβ 9-19 と p3-Alcβ 37 は、AβオリゴマーによるNMDA型グルタミン酸受容体の異常活性化を介したカルシウムの過剰な流入を抑制していました。この新規なメカニズムにより、p3-AlcβがAβの毒性から神経細胞を守ることを明らかにしました(右図)。



脳を含む中枢神経に作用する薬剤は、血液成分の中枢神経側への物質移動を制限する血液脳関門 (BBB) という機構によって、投与しても作用部位へ十分量が到達できないことが問題となります。しかし、p3-Alcβ 9-19 を末梢投与したラットではPETを用いた脳画像解析で脳のミトコンドリアの活性が上がったことから、p3-Alcβ 9-19 が中枢神経系に到達し、末梢投与でもBBBを透過して機能を発揮することが明らかとなりました。また、ヒト型の神経毒性を示すAβを産生しない野生型マウスと比較して、低下していたADマウスモデルのミトコンドリアの活性がp3-Alcβの投与によって野生型のレベルにまで回復したことから、個体レベルでもp3-AlcβがAβオリゴマーによる神経毒性から神経機能を保護することが示されました。

【今後への期待】

p3-Alcβは、脳脊髄液中に分泌されて、神経細胞のミトコンドリアの活性化とAβ傷害性に対して保護的な作用を示すペプチドです。加齢やAD発症に伴ってその量が減少します。本研究により、p3-Alcβがこれまでに開発されてきたAD治療薬とは異なるメカニズムでADに有効であることが示唆されました。p3-Alcβを用いることで、ADに有効な新規治療法の開発に結び付く可能性があります(右図)。また、p3-Alcβの低下を早期に捉える事で、発症前もしくは初期の患者を見つけ出す診断法の開発が期待されています。



著者らの研究チームは、現在米国パスポートテクノロジー社と共同で、マイクロポレーション装置 (パスポートシステム) を用いた p3-Alcβ 9-19 の経皮吸収製剤 ALC919 を開発しており、今後臨床試験を実施する予定です。

【謝辞】

本研究はAMED橋渡し研究戦略的推進プログラム(脳移行性経皮吸収ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の前臨床試験)、AMED認知症研究開発事業(非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究)などの支援を受けて行われました。