

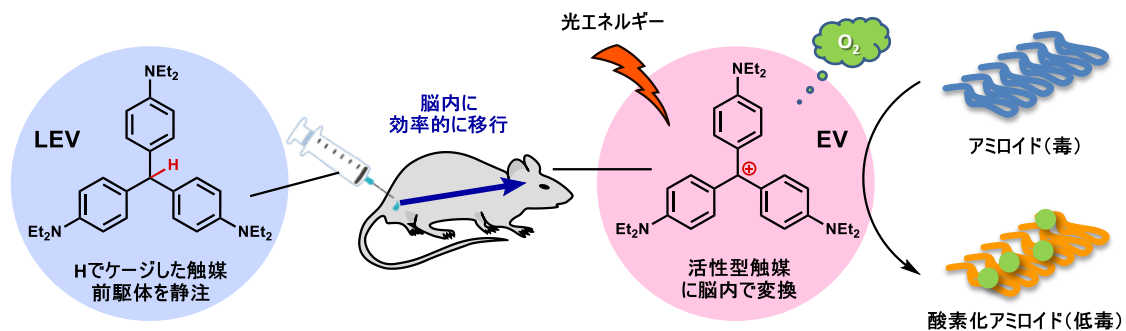
東京大学
京都大学
和歌山県立医科大学

水素原子一個で強力な触媒をケージング

——アルツハイマー病関連のアミロイドを低分子で副作用を抑えて分解する——

発表のポイント

- ◆アミロイドを分解する超高活性な触媒を開発し、体内深部においてもアミロイドを効率的に分解できる可能性が広がった。
- ◆超高活性なアミロイド分解触媒に水素原子を一個加えることで、毒性を低減し、これが脳内に効率的に移行し、副作用を引き起こすことなく強力に作用することを見い出した。
- ◆本研究は、アミロイド疾患の新規治療法開発へ繋がること期待される。



強力な作用を持ちながら副作用を低減したアミロイド分解触媒

概要

東京大学 大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 金井 求 教授と機能病態学教室 富田 泰輔 教授、京都大学 化学研究所 梶 弘典 教授、和歌山県立医科大学 薬学部 相馬 洋平 教授の研究グループは共同で、分子に水素原子を一個つけるだけで毒性を低減させて脳内への移行性を向上し、副作用を抑えてアルツハイマー病モデルマウスの脳内で毒性のあるアミロイドβ (Aβ) 凝集体 (アミロイド) を分解する触媒の開発に成功しました。

本研究では、アミロイドを分解する触媒の活性を従来に比べて 200 倍向上させた EV (上図、ピンク背景の化合物) を開発し、体内深部に到達する微弱な光でもアミロイドを分解できる可能性を挙げました。しかし EV は毒性が高かったために分子の構造に工夫をほどこして、LEV (上図、青背景の化合物) を見い出しました。LEV は EV に水素原子を一個つけただけの分子ですが、毒性が格段に低く、また脳に効率的に移行しました。LEV は脳内で EV に変換され、副作用を引き起こすことなく、アルツハイマー病モデルマウスの脳内で強力に Aβ アミロイドを分解しました。

本成果は、世界中の人々に医薬の恩恵を平等に与える安価な低分子を用いて、アルツハイマー病を克服する薬の開発の第一歩となると考えられます。

発表内容

社会の高齢化に伴い、アルツハイマー病型認知症の患者数は世界的に増加の一途を辿っており、その治療法の開発は極めて重要な創薬（注 1）の懸案課題です。アルツハイマー病の発症は、 $A\beta$ とよばれるペプチド（注 2）が加齢とともにアミロイドとよばれる異常な凝集体を形成することと関連していると考えられています。実際、最近承認されたレカネマブという薬は、 $A\beta$ アミロイドに結合してそれを脳内から除去することで抗アルツハイマー病作用を示します。病因の関連物質であるアミロイドを減少させる世界初の薬が見い出されたことは大きな進歩ですが、レカネマブは分子量が約 15 万のタンパク質（抗体）で、生産と品質管理に手間がかかり、高価であるという難点があります。

我々の研究グループは、特定の化学反応を促進する触媒（注 3）の機能を低分子（注 4）に導入することで、従来の低分子薬の適応を拡張できると考えて研究を行っています。「触媒医療」（注 5）と名付けたこの概念に基づき、生産と品質管理が容易で安価な低分子で抗体と同等の作用を発揮する分子を取得することを目標に研究を行った結果、極少量でアミロイドの分解・低毒化を促せる超高活性な分子 EV を見い出しました。EV は分子量が 456 しかありませんが、抗体と同様にアミロイドを解毒することができます。また、アミロイド以外のタンパク質やペプチドが存在しても、EV はアミロイドを選択的に分解する特長を有しています。この特長は、EV がアミロイドに結合すると光エネルギーを空気中の酸素に効率的に受け渡して、これを活性化するためであることが計算科学により明らかとなりました。しかし EV は自身の毒性が高い上に、静注で投与してもアミロイドが蓄積する脳内に移行しにくいいため、副作用が強いという欠点がありました。より優れた分子を目指して研究を続けたところ、EV にたった一個の水素原子（H）を付加してプロドラッグ（注 6）とした LEV を見い出しました。アミロイドが存在している状況で LEV にオレンジ光を照射すると、LEV は EV に自己触媒的（注 7）に変換され、生じる EV はアミロイド選択的に酸素との反応による分解である酸素化（注 8）を引き起こし、その毒性を低下させました。アルツハイマー病モデルマウスに LEV を静注すると効果的に脳内に移行し、頭部にオレンジ色の LED を照射すると、副作用を引き起こすことなく、生きたマウスの脳内で $A\beta$ アミロイドの分解が進行しました（図 1）。さらに LEV が、ヒトアルツハイマー病患者の脳由来の $A\beta$ アミロイドや、神経細胞死に関わるタウのアミロイドに対しても有効性を示すことも確認できました。

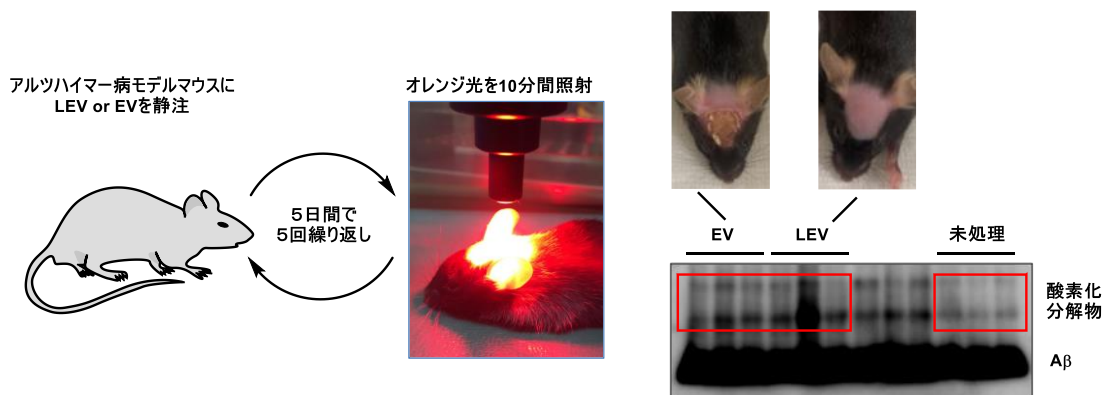


図 1：脳内での触媒によるアミロイドの酸素化分解

触媒 EV あるいは LEV を静注後、頭部にオレンジ光を 10 分間照射、この処置を 5 日に渡って 5 回繰り返すと、未処理群と比較して $A\beta$ の酸素化が顕著に進むことが分かった。また、EV ではマウス頭皮にやけどのような副作用が見られたが、LEV では副作用が見られなかった。

本成果は、世界中の人々に医薬の恩恵を平等に与えうる安価な低分子を用いて、体外からは極微量の光エネルギーしか到達できないと想定される脳深部においてアミロイドを解毒・分解するための医薬設計に光を投じたものであり、アルツハイマー病に対する触媒医療の第一歩となると期待されます。

○関連情報：

「アルツハイマー病に対する光認知症療法の開発に向けて」(2021/4/14)

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/redirect_02521.html

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00166.html

「触媒と光でマウス脳内のアミロイド β を除去」(2021/3/24)

<https://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1616754418>

「触媒反応でアルツハイマー病治療法に新たな道——アミロイド構造のみを区別して酸素化する光触媒を開発」(2016/7/27)

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/a_00511.html

発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科

金井 求 教授

富田 泰輔 教授

京都大学 化学研究所

梶 弘典 教授

和歌山県立医科大学薬学部

相馬 洋平 教授

論文情報

雑誌名：Advanced Science

題名：Leuco Ethyl Violet as Self-Activating Prodrug Photocatalyst for in-vivo Amyloid-Selective Oxygenation

著者名：Masahiro Furuta, Suguru Arii, Hiroki Umeda, Ryota Matsukawa, Katsuyuki Shizu, Hironori Kaji, Shigehiro A. Kawashima, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Youhei Sohma, Harunobu Mitsunuma, and Motomu Kanai*

DOI：10.1002/adv.202401346

URL：<https://doi.org/10.1002/adv.202401346>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 S (課題番号: 23H05466)」、「基盤研究 A (課題番号: 19H01015)」、「基盤研究 B (課題番号: 21H02622, 21H02602)」、「基盤研究 C (課題番号: 22K05252, 18K06653)」、「学術変革研究 (課題番号: 23H04909, 20H05843, 20H05840)」、「若手研究 (課題番号: 21K15220)」、「特別研究員奨励費 (課題番号: 20J22142)」、AMED (課題番号: 19dm0107106, 19dm0307030, 22gm6410017)、「JST-さきがけ (課題番号: JPMJPR2279)」の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) 創薬

基礎研究、非臨床試験、臨床試験（治験）などの過程を経て、新しい薬をゼロから産み出す過程のこと。

(注 2) ペプチド

アミノ酸がペプチド結合で連なった分子のうち、タンパク質よりは分子量の小さな群の呼称。

(注 3) 触媒

化学反応を促進し、反応の後に再生されて何回も繰り返し機能し、自身よりも多量の目的物を生成できる分子のこと。

(注 4) 低分子

分子量が 1000 程度以下の、比較的小さな分子。人間が設計・合成・機能改良でき、一般に安価で入手容易であるという特長を有する。

(注 5) 触媒医療

生命は分子と化学反応から創発し、生体内の化学反応は通常、タンパク質（酵素）が促進するが、低分子触媒に生体内の化学反応を促進する機能を持たせることで酵素を代替し、これにより酵素欠損や失活などの疾患原因を補って病気を治していく創薬概念。

(注 6) プロドラッグ

副作用や毒性等を軽減するために薬物の分子構造を改変し、投与後に体内での代謝などの化学反応により活性のある構造に変換される薬物前駆体のこと。

(注 7) 自己触媒

自分自身を作る触媒のこと。自己触媒反応により、非線形な反応の加速が起こる。

(注 8) 酸素化

標的となる分子（今回はアミロイド）に対して、空気中あるいは生体内の酸素を結合させる化学反応のこと。

問合せ先

<研究に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 金井 求 (かない もとむ)

Tel : 03-5841-4830 E-mail : kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<報道に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

京都大学 渉外・産官学連携部広報課国際広報室

Tel : 075-753-5728 E-mail : comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

和歌山県立医科大学 事務局広報室

Tel : 073-447-2300 (代表) / 内線 : 5731 E-mail : kouhou@wakayama-med.ac.jp