



糖鎖生命コア研究所

助教 鎌足 雄司



複数のタンパク質の凝集抑制に効果を発揮するGIF化合物

技術概要

我々は、岐阜大学発のオキシインドール化合物であるGIF化合物が、小胞体ストレスおよび酸化ストレス誘導によるタンパク質凝集やストレス誘導細胞死を抑制することを示しました(Hasegawa et al., ACS Chem Neurosci, 2022)。また、GIF化合物は

タンパク質凝集体と相互作用し、複数の神経変性疾患原因タンパク質の凝集を抑制するという新たなカテゴリーの化合物であることを示しました(Kimura et al., BBA, 2022; 特願2021-154937)。

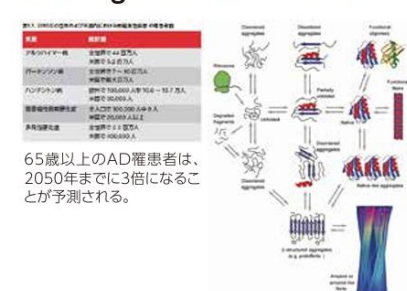
想定される活用事例

我々はこのGIF化合物を、神経変性疾患に対する低分子医薬品として創薬展開したいと考えています。最近承認された異常型の構造を標的とした抗体医薬品と比較し、コストと適応範囲で大きなメリットを持つことが期待されます。さらに、タンパク質凝集

においては、あるタンパク質の凝集体が別のタンパク質の凝集の引き金となる共凝集という現象が知られていますので、こうした共凝集系に対してもより効果的であることが期待されます。

研究内容

neurodegenerative diseases



ヒトALSに対応する犬の神経変性疾患 Degenerative myelopathy (DM)

- Progressive and fatal neurodegenerative disease
- Late onset of neurological signs
- No effective treatment
- Aggregates of mutant SOD1 proteins in neurons and glial cells (E40K, T18S)
- DM can be a naturally occurring animal model for human ALS

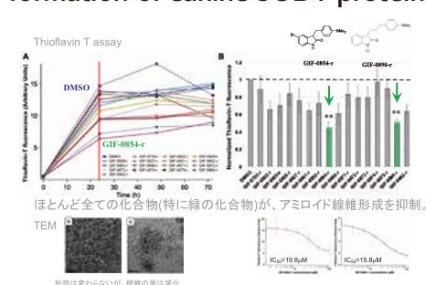


GIF compounds

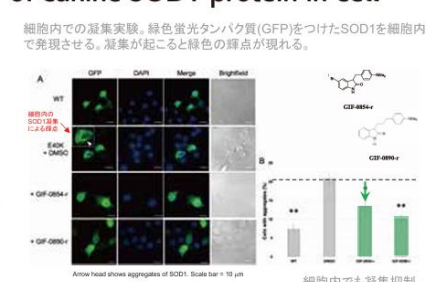
岐阜大学工学部・古田孝史、森田洋子：オキシインドール化合物(GIF化合物)が、酸化ストレスおよび小胞体ストレスを緩和し神経細胞死を抑制することを報告。今回、これらの化合物の凝集を阻害する能力を評価。



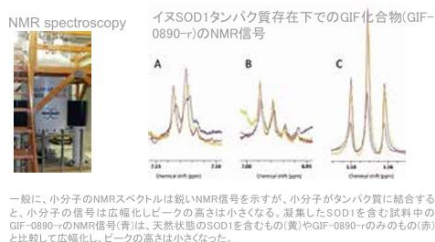
Inhibition of amyloid fibril formation of canine SOD1 protein



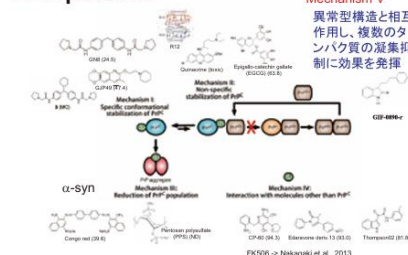
Inhibition of aggregate formation of canine SOD1 protein in cell



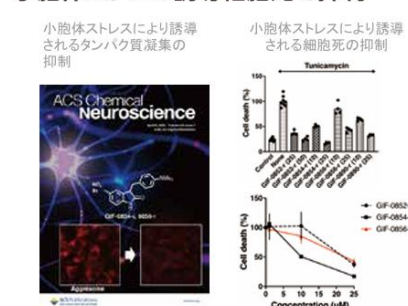
GIF-0890-r interacted with aggregated protein



凝集抑制機構 Classification of anti-prion compounds



小胞体ストレス誘導細胞死を抑制



Conclusion: GIF compounds inhibited the aggregation of multiple amyloidogenic proteins

- 岐阜大学発のオキシインドール化合物であるGIF化合物が、イヌDMの原因タンパク質であるイヌSOD1、ヒトのALSの原因タンパク質であるSOD1、プリオン病の原因タンパク質であるPrPの凝集を抑制。
- GIF化合物は、異常型構造と相互作用し、複数のタンパク質の凝集抑制に効果を発揮する新たなカテゴリーの凝集抑制化合物。
- 神経変性疾患やアミロイド線維形成には、共凝集(クロスシーディング)という現象が知られている。これに対しても有効性を発揮することが期待される。
- ヒトや動物の神経変性疾患の治療への応用が期待される。まずイヌでの治療薬を目指すなら、臨床応用へのハードルが低い。
- 小胞体ストレスにより誘導されるタンパク質凝集や細胞死を抑制。