

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 (Novel oxindole compounds inhibit the aggregation of amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases)

鎌足雄司^{1,2,3,4}, 小島結^{4,5}, 森田洋子², 古田享史⁶

1.岐阜大学・糖鎖生命コア研究所, 2.岐阜大学・高等研究院・科学研究基盤センター, 3.岐阜大学・大学院連合創薬医療情報研究科, 4.岐阜大学・One Medicineトランスレーショナルリサーチセンター, 5.岐阜大学・応用生物科学部・共同獣医学科, 6.岐阜大学・工学部

概要

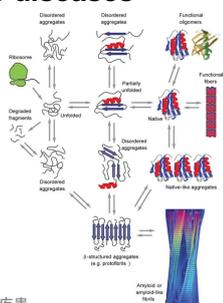
診療手段：医薬品、動物用医療、ステージ：in vivo 検証前
対象疾患：筋萎縮性側索硬化症(ALS)、プリオン病等の神経変性疾患
創薬(技術)コンセプト

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、タンパク質凝集体と相互作用し、複数のタンパク質の凝集抑制に効果を発揮するという新たなカテゴリーの凝集抑制化合物であることを示した(論文1)。また、この化合物は、小胞体ストレス誘導によるタンパク質凝集を抑制し、さらに小胞体ストレス誘導細胞死を抑制することを示した(論文2)。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化合物として、ヒトや動物の神経変性疾患の治療薬を目指している。

研究内容

neurodegenerative diseases

| 疾患 | 統計 |
|-----------|------------------------------|
| アルツハイマー病 | 全世界で約5000万人、高齢者で約7000万人 |
| パーキンソン病 | 全世界で約700万人、高齢者で約1000万人 |
| ハンチントン病 | 全世界で約100,000人、高齢者で約10,000人 |
| 筋萎縮性側索硬化症 | 全世界で約100,000人、高齢者で約20,000人以上 |
| 多発性硬化症 | 全世界で約250万人、高齢者で約400,000人 |



65歳以上のAD罹患率は、2050年までに3倍になることが予測される。

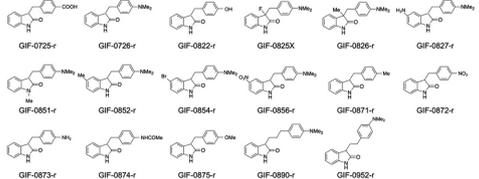
Degenerative myelopathy (DM)

- 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

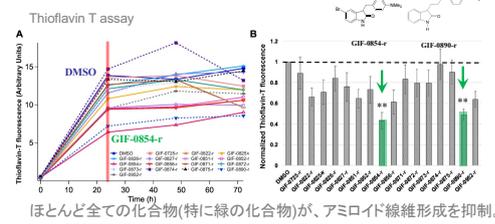


GIF compounds

岐阜大学工学部・古田享史、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。



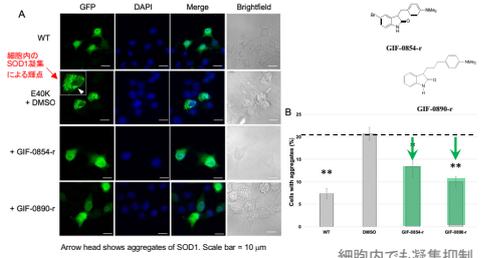
Inhibition of amyloid fibril formation of canine SOD1 protein



ほとんど全ての化合物(特に緑の化合物)が、アミロイド線維形成を抑制。

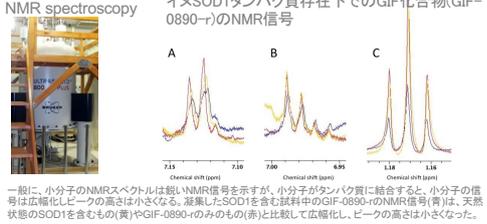
Inhibition of aggregate formation of canine SOD1 protein in cell

細胞内での凝集実験。緑色蛍光タンパク質(GFP)をつけたSOD1を細胞内で発現させる。凝集が起こると蛍光の輝点が見られる。



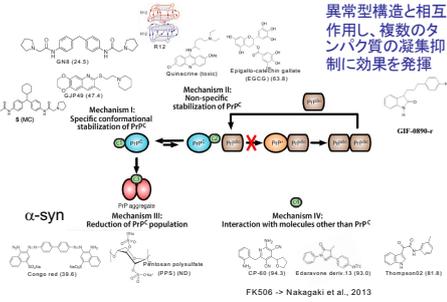
細胞内でも凝集抑制。

GIF-0890-r interacted with aggregated protein

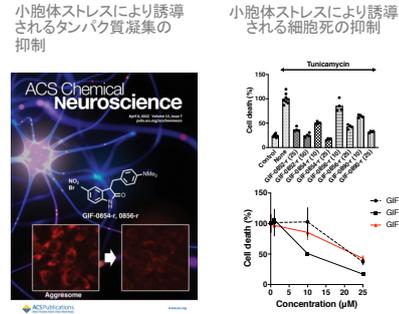


一般に、小分子のNMRスペクトルは鋭いNMR信号を示すが、小分子がタンパク質に結合すると、小分子の信号は広幅化しピークの高さは小さくなる。凝集したSOD1を含む試料中のGIF-0890-rのNMR信号(青)は、天然状態のSOD1を含むもの(黄)やGIF-0890-rのみのも(赤)と比較して広幅化し、ピークの高さは小さくなった。

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。

活用分野・用途・応用例

期待される臨床における優越性(差別化点)

複数のタンパク質の凝集抑制に効果を発揮するという新たなカテゴリーの凝集抑制化合物であるため、共凝集系への適用、異なる作用機構で働く化合物との共用といった新たな用途が可能である。また最近、アルツハイマー病治療薬として抗アミロイドβプロトフィブリル抗体が承認されたが、我々の化合物は低分子で複数のタンパク質の凝集抑制に効果を発揮するため、コストと適応範囲で大きなメリットを持つ。

特許出願・代表論文: 1. 特願2021-154937: タンパク質凝集抑制剤, 2. Kimura et al., BBA – General Subjects, 1866, 130114 (2022), 3. Hasegawa et al., ACS Chem. Neurosci., 13, 1055-1064 (2022)

連絡先: kamatari.yuji.f2@f.gifu-u.ac.jp