



## アミロイドβの毒性を引き起こす特異な立体構造を選択的に認識する抗体の開発 - アルツハイマー病の正確な診断手法と抗体医薬への応用に期待 - 【記者説明会】

本学遠山育夫副学長、同医学部第6学年景山裕介研究医、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究グループの共同研究により、高い細胞毒性を示すアミロイドβタンパク質に特徴的な立体構造を選択的に認識する抗体が開発され、アルツハイマー病患者の脳組織に上記構造が多量に蓄積していることが発見されました。この研究成果は2021年8月××日（日本時間8月××日）付で米国化学会学術誌電子版に公表されます。つきましては、下記のとおり記者説明会をオンライン開催しますので、ご参加いただけますと幸いです。

なお、ご参加いただける場合は、事前に本学総務企画課広報係までご連絡をお願いいたします。

### POINT

- 滋賀医科大学遠山育夫副学長、同医学部第6学年景山裕介研究医、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究グループの共同研究。
- 高い細胞毒性を示すアミロイドβタンパク質に特徴的な立体構造（以下、Aβ42毒性コンホマー）を選択的に認識する抗体「TxCo-1 (10A1)」を開発。
- アルツハイマー病患者の脳組織にAβ42毒性コンホマーが多量に蓄積していることを発見。
- TxCo-1抗体は、新しいアルツハイマー病診断ツールや抗体医薬となる可能性がある。
- 今後は、アルツハイマー病モデルマウスを利用することにより、TxCo-1抗体の抗体医薬としての有用性確立を目指す。また、脳脊髄液や血液サンプルを使ったアルツハイマー病診断ツールの開発と検証を進めていく予定。

<詳細内容別紙>

### 記者説明会開催日時等

- ◆ 日時：令和3年8月30日（月）10:00～
- ◆ 会場：WEB開催（Zoomを使用）

（本学広報係:hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jpに事前連絡いただくことで招待URLをお送りいたします）

#### 発表者

滋賀医科大学副学長

滋賀医科大学第6学年研究医

京都大学農学研究科教授

遠山 育夫（とおやま いくお）

景山 裕介（かげやま ゆうすけ）

入江 一浩（いりえ かずひろ）

### 【報道解禁日時】

未定

（記者説明会にて発表します）

《内容の詳細に関するお問い合わせ先》

滋賀医科大学副学長 遠山 育夫

TEL：077-548-2330

e-mail：kinchan@belle.shiga-med.ac.jp

《プレスリリース発信元》

滋賀医科大学総務企画課広報係（北川）

TEL：077-548-2012

e-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

# アミロイドβの毒性を引き起こす特異な立体構造を選択的に認識する抗体の開発 －アルツハイマー病の正確な診断手法と抗体医薬への応用に期待－

## 概要

滋賀医科大学遠山育夫副学長、医学部第6学年景山裕介研究医、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究グループの共同研究により、高い細胞毒性を示すアミロイドβタンパク質（以下、Aβ42）に特徴的な立体構造（以下、Aβ42毒性コンホマー）を選択的に認識する抗体「TxCo-1 (10A1)」が開発され、アルツハイマー病(AD)患者の脳組織にこのAβ42毒性コンホマーが多量に蓄積していることが発見されました。この研究成果は2021年8月x日（日本時間8月x日）付で米国化学会学術誌「ACS Chemical Neuroscience」電子版（URL <https://pubs.acs.org/journal/acncdm>）に公表されます。

## 1. 背景

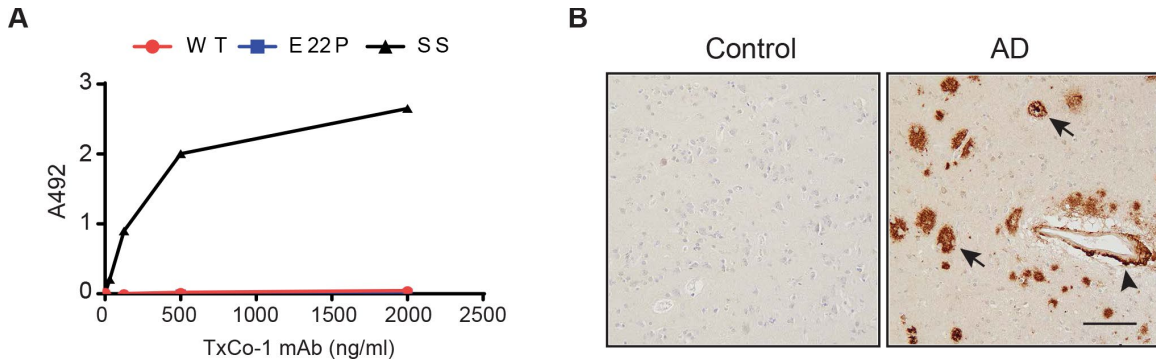
ADの原因物質と考えられているAβ42は、抗体医薬のターゲットとして長年研究されてきています。2021年6月にバイオジェンとエーザイが共同開発した抗Aβ抗体医薬ADUHELM™（一般名：アデュカヌマブ）がAD治療薬として承認され、AD病理に作用する医薬品への期待はかつてないほど高まっています。

Aβ42は、オリゴマー化することによって高い細胞毒性を示すことが知られています。このことから、抗Aβオリゴマー抗体は、ADの診断・予防・治療のツールとして有望視されております。入江教授のグループはAβ42の22番目と23番目（Glu22、Asp23）のアミノ酸残基を中心とする「毒性ターン」構造を特徴とした毒性配座理論を提唱しています（*ChemBioChem* 2009, 10, 287; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020, 84, 1）。この理論に基づき、入江教授らは、野生型Aβ42のアミノ酸配列を保持したまま毒性ターン構造を固定したAβ42（以下、SS-Aβ42）を人工合成し、SS-Aβ42が安定なオリゴマーを形成すること、並びにきわめて高い神経細胞毒性を示すことを報告しました（*Chem. Commun.* 2020, 56, 4118）。本研究では、SS-Aβ42のオリゴマー形成能や細胞毒性を多角的に検証するとともに、SS-Aβ42の毒性ターン構造を抗原とした立体構造特異抗体「TxCo-1 (10A1)」の開発に初めて成功し、その有用性をアルツハイマー病患者の脳組織を使用することにより検証しました。

## 2. 研究手法・成果

SS-Aβ42のオリゴマー形成能を、複数の実験手法を組み合わせることにより再検証し、また野生型Aβ42の10分の1以下の濃度で同程度の細胞毒性を示すことを確

認しました。TxCo-1 抗体の認識部位は SS-A $\beta$ 42 との共結晶を X 線構造解析することによって同定され、本抗体が毒性ターン構造を認識していることを確認しました。ヒト脳組織を TxCo-1 抗体で組織免疫染色したところ、AD 患者の脳において TxCo-1 抗体で認識される毒性ターン構造を有する A $\beta$ 42 が多量に蓄積していることが確認されました。



図A. SS-A $\beta$ 42 を抗原として作成した TxCo-1 抗体は、SS-A $\beta$ 42 に反応しました（黒三角）が、野生型 A $\beta$ 42（赤丸）や E22P-A $\beta$ 42（青四角）とは反応しませんでした。

図B. TxCo-1 抗体を用いてヒト剖検脳切片を免疫組織化学法で染色しました。正常脳（Control）例では何も染まりませんが、アルツハイマー病（AD）脳切片では、老人斑（矢印）や血管周囲（矢頭）が強く染色されました。Scale bar = 100  $\mu$ m.

### 3. 波及効果、今後の予定

今回開発した TxCo-1 抗体は、AD 発症に寄与すると考えられる毒性立体構造をもつ A $\beta$ 42 に対して選択的に反応することから、新しい AD 診断ツールや抗体医薬となる可能性があります。今後は、アルツハイマー病モデルマウスを利用することにより、TxCo-1 抗体の抗体医薬としての有用性を確立したいと考えております。また、脳脊髄液や血液サンプルを使った AD 診断ツールの開発と検証を進めていく予定です。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費助成事業 [基盤研究A (19H00921)] および滋賀医科大学学長裁量経費の支援を受けました。なお本研究計画は、滋賀医科大学、京都大学ならびに福祉村病院長寿医学研究所の倫理委員会により承認されています。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Characterization of a conformation-restricted amyloid  $\beta$  peptide and immunoreactivity of its antibody in human AD brain

著者 : 景山裕介、入江由美、松島由佳、瀬川辰也、Bellier, Jean-Pierre、日高久美、杉山弘、金田大太、橋詰良夫、赤津裕康、三木邦夫、喜田昭子、Walker, Douglas、入江一浩、遠山育夫

掲載誌 : *ACS Chemical Neuroscience*

<お問い合わせ先>

遠山育夫 滋賀医科大学副学長

TEL: +81-77-548-2330

FAX: +81-77-548-2331 E-mail: kinchan@belle.shiga-med.ac.jp