

令和6年9月10日

報道機関 各位

アルツハイマー病に関与する DAPK1 に対する阻害剤の開発に成功

■ ポイント

- ・天然ポリフェノールであるイソリキリチゲニンが、アルツハイマー病に関わるタンパク質 DAPK1 の機能を阻害することを発見しました。
- ・イソリキリチゲニンを改良することで、効率よく DAPK1 を阻害する化合物を創出することに成功しました。
- ・開発した化合物はアルツハイマー病などの神経変性疾患や虚血性脳疾患に対する分子標的薬として有望です。

■ 概要

富山大学学術研究部薬学・和漢系 構造生物学研究室の横山武司 助教は、同大学の工学系生体機能性分子工学研究室の豊岡尚樹 教授、岡田卓哉 助教との共同研究によって、天然化合物イソリキリチゲニン^{※1} がプログラム細胞死関連タンパク質キナーゼ (DAPK1)^{※2} を特異的に阻害することを発見し、さらに阻害能力を向上した化合物の開発に成功しました。DAPK1 はアルツハイマー病^{※3} の発症や脳虚血による神経細胞死に関連しています。今回新たに合成した化合物は、神経変性疾患や虚血性脳疾患における新しい神経細胞保護薬として期待されています。

本研究成果は、「European Journal of Medicinal Chemistry」に 2024 年 9 月 6 日 (金) (日本時間) にオンラインで掲載されました。

■ 研究の背景

アルツハイマー病は代表的な神経変性疾患であり、最も一般的な認知症の一つです。患者数は年々増加しており、高齢化の進展に伴い、さらに増加すると予測されています。しかし、アルツハイマー病の根本的な治療を目指した薬剤開発は依然として困難を極めています。アルツハイマー病の主な病理であるアミロイド斑やタウタンパク質による神経原線維変化の形成には、DAPK1 が関与していることが報告されています。そのため、DAPK1 を標的とした分子標的薬がアルツハイマー病治療に有効であると考えられています。このような背景を踏まえ、我々は DAPK1 に特異的に結合する化合物の探索に着手しました。

■ 研究の内容・成果

我々は、イソリキリチゲニンが DAPK1 に基質競合的に結合し、そのリン酸基転移反応を阻害することを明らかにしました (図 1)。DAPK1-イソリキリチゲニン複合体の立体構造解析

により、小さな疎水性ポケットが存在することが判明しました。この疎水性ポケットを埋めるように設計されたイソリキリチゲニン誘導体は、親化合物であるイソリキリチゲニンと比較して、約3倍効率的に DAPK1 の機能を阻害しました。特に、DAPK1 との相互作用において顕著なエンタルピー寄与が観察され、新規 DAPK1 阻害剤の有力な候補であることが示唆されました。

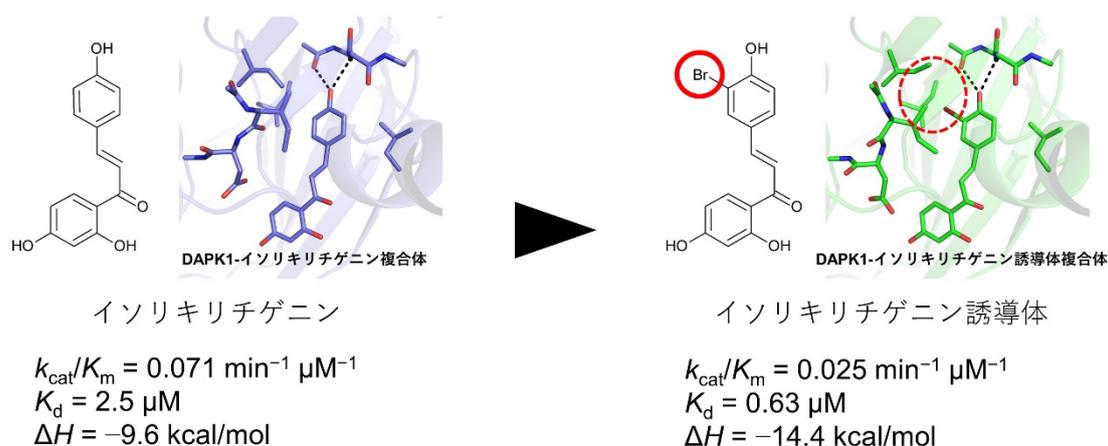


図1 イソリキリチゲニンとその誘導体の構造、DAPK1 との相互作用

■今後の展開

DAPK1 を標的としたアルツハイマー病治療薬の開発を目指し、本研究で発見したイソリキリチゲニン誘導体の神経細胞保護作用を検証し、その有効性を今後の臨床試験において実証していきたいと考えています。

【用語解説】

※1) イソリキリチゲニン

天然に存在するポリフェノール化合物で、主に生薬である甘草の根に含まれることが知られています。さまざまな生理活性が報告されています。

※2) プログラム細胞死関連タンパク質キナーゼ (DAPK1)

タンパク質をリン酸化する酵素の一つで、特にプログラム細胞死のシグナル伝達に関与しています。その名は、この機能に由来します。アルツハイマー病だけでなく、脳虚血時の神経細胞死にも関与しており、DAPK1 阻害剤は脳虚血における神経細胞保護薬としても期待されています。

※3) アルツハイマー病

進行性の神経変性疾患であり、最も一般的な認知症の一つです。アルツハイマー病の病理的特徴には、脳内にアミロイド β が蓄積して形成されるアミロイド斑と、異常化したタウ

タンパク質による神経原線維変化があります。これにより神経細胞の機能不全や死滅が引き起こされ、脳の萎縮や神経ネットワークの破壊が進行すると考えられています。

【論文詳細】

論文名：

Discovery and Optimization of Isoliquiritigenin as a Death-Associated Protein Kinase 1 Inhibitor

著者：

*Takeshi Yokoyama, Kotono Hisatomi, Saki Oshima, Ichiro Tanaka, Takuya Okada, Naoki Toyooka

(*：責任著者)

掲載誌：

European Journal of Medicinal Chemistry

DOI：

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116836>

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系 TEL：076-434-7570

助教 横山 武司 Email：tyokoya3@pha.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部工学系 TEL：076-445-6859

教授 豊岡 尚樹 Email：toyooka@eng.u-toyama.ac.jp

助教 岡田 卓哉 Email：tokada@eng.u-toyama.ac.jp