

アルツハイマー病治療薬としての小型ペプチド

New small peptide drug for the treatment of Alzheimer's Disease

シナプス生物学ユニット
Synapse Biology Unit

スタッフサイエンティスト
Staff Scientist

タウフィック ザカリ
Zacharie Taoufiq

神経計算ユニット
Neural Computation Unit

ポストドクトラルスカラー
Postdoctoral Scholar

チャン アンナ チャジュン
Anna Chiajung Chang

OIST

OKINAWA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY GRADUATE UNIVERSITY

沖縄科学技術大学院大学

従来技術とその問題点

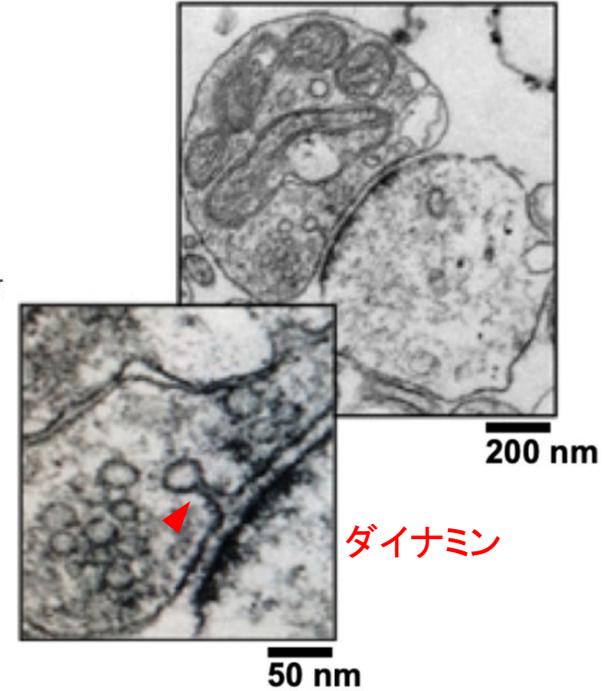
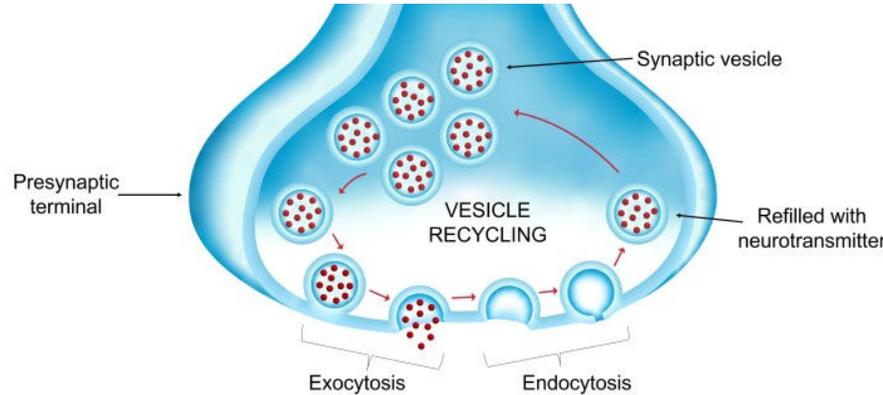
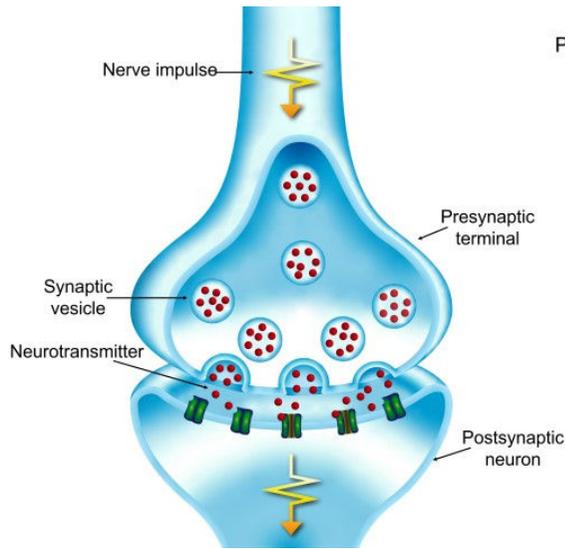
Existing technologies and their problems

- アルツハイマー病の治療法はまだ存在しない
There is no treatment that cures Alzheimer's disease yet
- アルツハイマー病におけるタウ凝集体を標的とした抗体治療には、凝集体減少効果はみられるが、患者の症状は改善しない
Antibody treatments targeting tau aggregates in Alzheimer's have shown some effects in decreasing aggregates but haven't improved patients' symptoms.
- したがって、他のタウに関連したメカニズムを探求する必要がある
Therefore, other tau-related mechanisms need to be explored.



シナプス伝達の原理

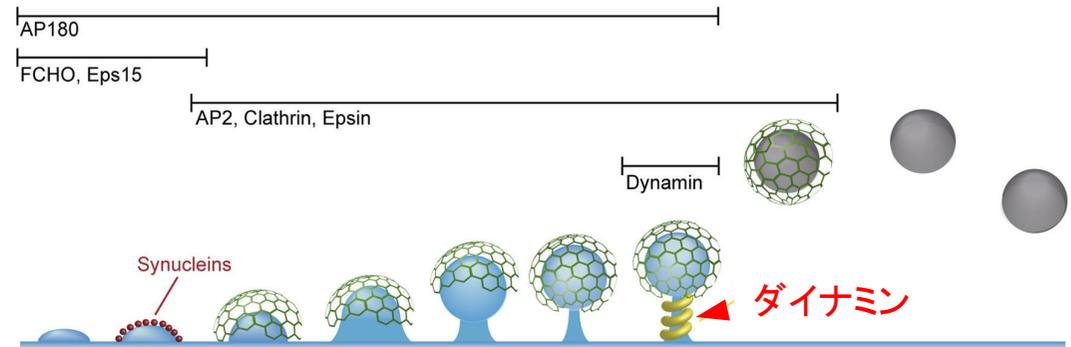
Basis of synaptic transmission



Taoufiq et al., *PNAS*, 2020

- ダイナミンは微小管 (MT) 結合タンパク質で、小胞のエンドサイトーシス (切断) において重要な役割を果たす

Dynamine is a microtubule (MT) binding protein playing a key role in vesicle endocytosis (fission)



Vargas et al., 2014

新技術の特徴

Features of the technology

アルツハイマー病におけるタウの凝集

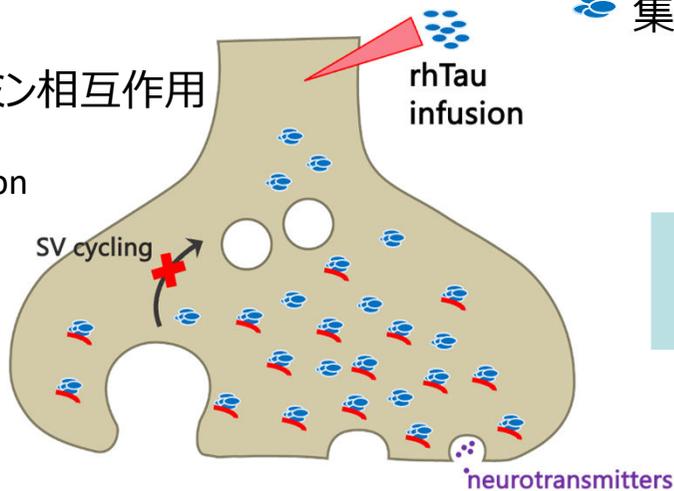
Aggregation of tau in Alzheimer's disease

アルツハイマー病

Alzheimer's disease

- シナプス小胞 Synaptic vesicle (SV)
- ダイナミン Dynamin
- 集積したタウ Assembled Tau

タウ凝集-ダイナミン相互作用
Tau aggregation-
Dynamin interaction

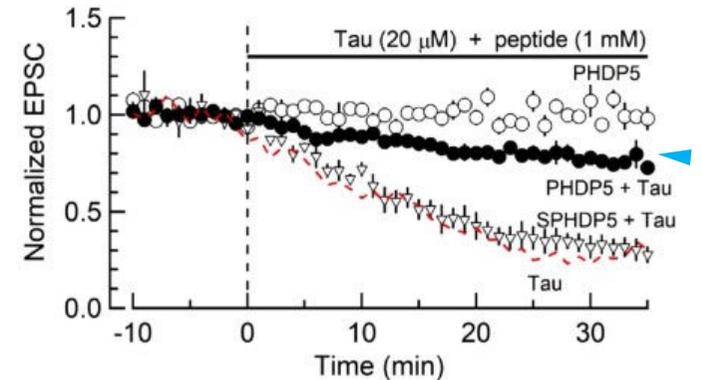
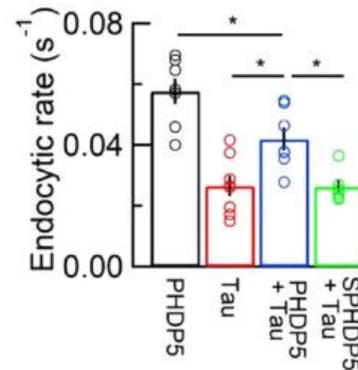
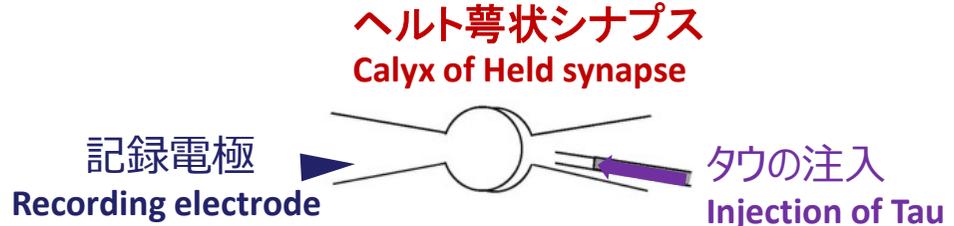
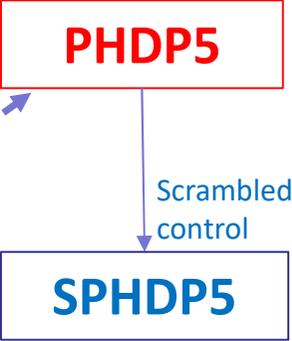
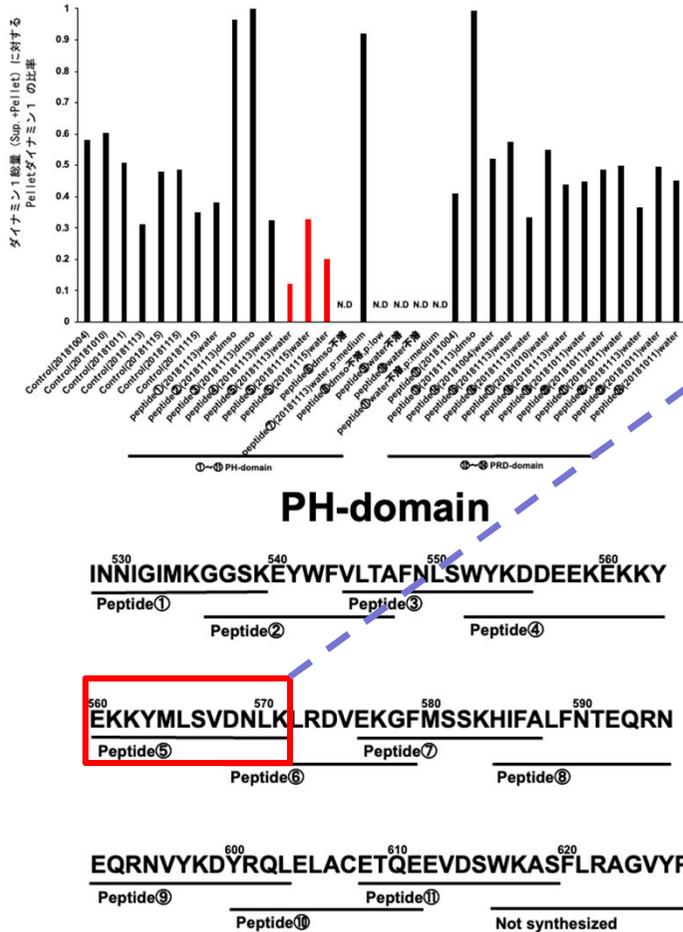


エンドサイトーシスと伝達に対するh-tauの毒性
効果を防ぐために、MT-ダイナミン結合を阻害す
るドミナントネガティブ(DN)ペプチドを探索した

To prevent toxic effects of h-tau on endocytosis
and transmission, we searched for a dominant-
negative (DN) peptide blocking MT-dynamin
binding

PHDP5はタウによる小胞エンドサイトーシス障害を改善

PHDP5 rescued tau-induced impairments of vesicle endocytosis



Hori et al., *eLife*, 2020

PHDP5ペプチドは、注入されたタウによりエンドサイトーシスとシナプス伝達が阻害されるのを防止

The peptide, PHDP5, prevents injected tau from impairing endocytosis and synaptic transmission

私たちの技術-より効果的に脳まで伝達

Our technology-to better deliver to the brain

BBBを透過する
To permeate BBB

修正PHDP5
Modified PHDP5

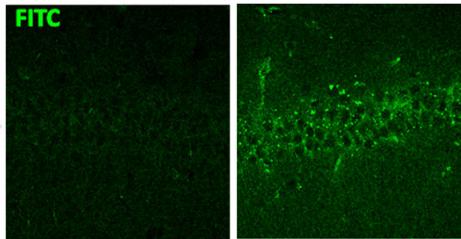


↑
シグナル追跡
Signal tracking

↑
細胞膜透過ペプチド
Cell-penetrating peptide:

細胞取り込み能が最も高く、
治療につながる可能性
Highest cell uptake capacity and
have therapeutic potential

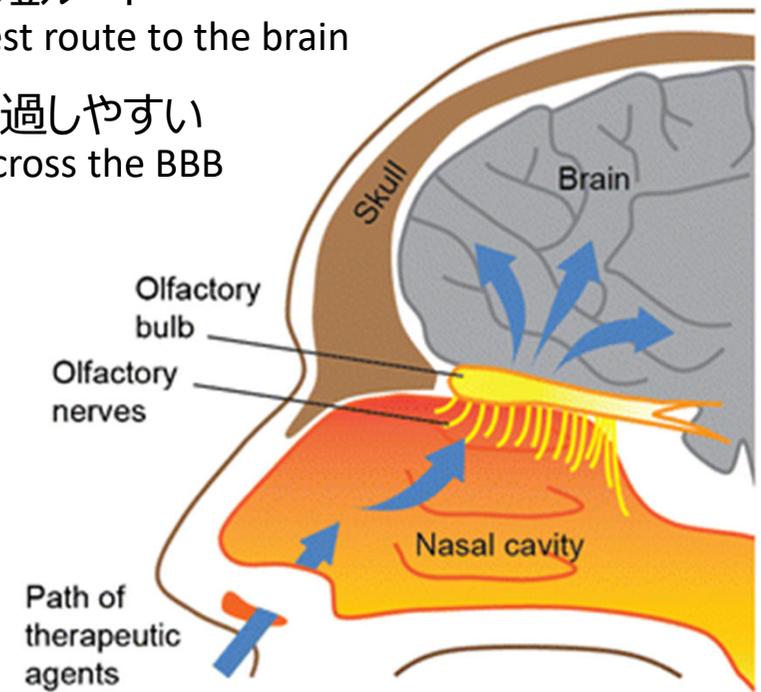
✓ **BBBを透過** permeated BBB
修正
PHDP5



脳の海馬
Mouse brain
hippocampus

経鼻投与
Intranasal application

- 脳への最短ルート
the shortest route to the brain
- BBBを通過しやすい
easier to cross the BBB



Dong et al., *Pharmaceutical Research*, 2017.

アルツハイマー病の学習・記憶障害を改善するPHDP5

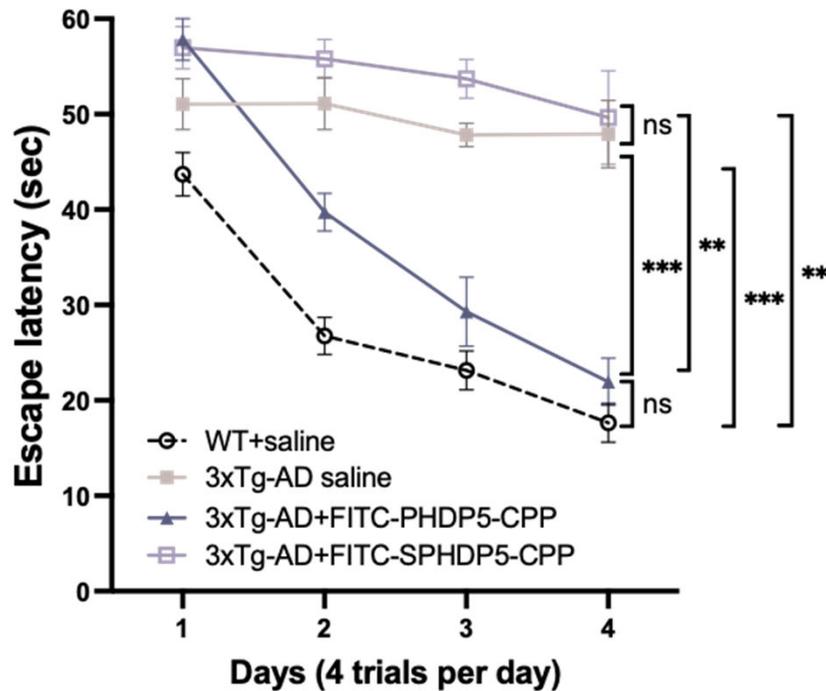
PHDP5 rescues learning and memory loss in Alzheimer's disease

初日から4日目までの学習曲線

Learning curve from Day 1 to Day 4

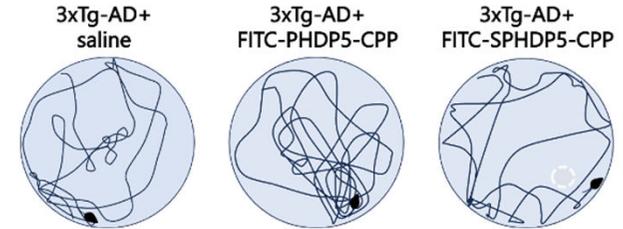
-3xTg-AD mice

6ヶ月齢雄性マウスに2mg/kg体重/回を4週間経鼻投与
6-month-old male mice with 2mg/kg B.W./dose intranasally for 4 weeks

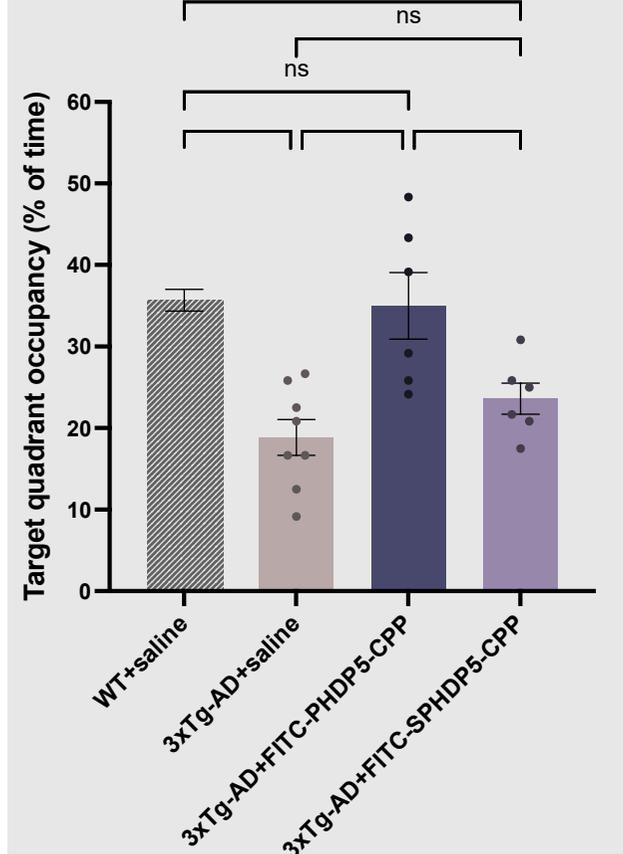


Chang et al., *Brain Research*, 2024

泳いだ経路 Swimming paths



Probe test



従来技術との比較

Comparison with conventional technologies

利点 Benefits

1) 小さな分子：分子量はわずか3.5kDa（現行のタウ抗体は150kDa）

Smaller molecule: molecular weight is only 3.5kDa (current tau antibodies are 150kDa)

2) 効率的な薬物送達：PHDP5にBBBを通過させる薬物送達（Tat）

Efficient drug delivery: PHDP5 cross the BBB (Tat) delivery of therapeutics bypassing BBB

3) 更なるタウ関連の特異的標的：PHDP5はマウスのシナプス機能と記憶を回復させ、
病気を遅らせる

More tau related Specific target: PHDP5 rescues synaptic functions, and memory in mice, delaying
disease

実用化に向けた課題

Challenges for commercialization

1) PHDP5 薬物動態 (PK)

PHDP5 Pharmacokinetics (PK)

2) ヒト臨床試験

Human clinical trials

企業への期待

What we expect from companies

- ベンチからクリニックへのPHDP5に基づく創薬のための
共同パートナーシップ

Collaborative partnership for developing PHDP5 from bench to clinic

本技術に関する知的財産権

Patent application status

発明の名称：NEW SYNTHETIC DRUGS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

出願番号：PCT/JP2023/033289

出願人：沖縄科学技術大学院大学学園

発明者：堀 哲也、高橋 智幸、Zacharie Taoufiq、竹居 孝二、
山田 浩司

お問い合わせ先

Contact

沖縄科学技術大学院大学

OIST | **Innovation**

技術移転セクション E-mail : tls@oist.jp

