

# アミロイドβの「毒性ターン」構造を認識する立体構造特異抗体

京都大学提供  
作成日 2016年3月17日  
更新日



研究者氏名  
いりえ かずひろ  
入江 一浩

所属機関  
京都大学農学研究科

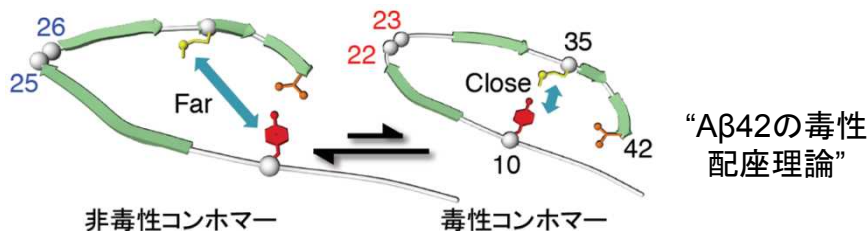
関連キーワード(複数可)  
農芸化学・生物有機化学, ケミカルバイオロジー,  
アルツハイマー病, アミロイドβ, 毒性ターン, オリゴマー, 抗体

主な研究テーマ  
アミロイドβの毒性配座理論を基盤とした  
新しいアルツハイマー病創薬

主な採択課題  
・基盤研究(S)平成26~30年度(配分総額:113,750千円)  
課題名「アミロイドβの毒性配座理論を基盤とした  
アルツハイマー病の新しい予防戦略」  
・基盤研究(A)平成21~25年度(配分総額:46,020千円)  
課題名「アミロイドβの毒性オリゴマーの構造解析に  
基づいた抗アルツハイマー病薬の開発」

## ① 科研費による研究成果

アルツハイマー病(AD)の原因物質であるアミロイドβタンパク質(Aβ42)は、凝集することにより神経細胞毒性を示す。その際、中央部分に「毒性ターン」構造をもつ毒性コンホマー(配座立体異性体)が凝集しやすいという、独自の「毒性配座理論」を私たちは提唱した(下図)。本理論に基づいて開発した抗毒性ターン特異抗体(11A1)は、従来の抗体では染色が困難であった細胞内Aβ凝集体を強く認識したことから、世界的に注目されている。ごく最近、毒性ターンへの特異性をさらに高めた24B3抗体を開発した。24B3は11A1と比べて、毒性コンホマーに約10倍強い結合能をもっていたが、非毒性コンホマーにはほとんど結合しなかった。そこで、24B3とAβ42のN末抗体(82E1)を組み合わせた分析法により、ヒト脳脊髄液を調べたところ、AD患者の毒性コンホマー量の全Aβ42量に対する割合は、健康人に比べて有意に高かった。さらに24B3は、従来の抗体とは異なり、Aβ42による神経細胞毒性に対する保護作用を示した。以上より、「毒性配座理論」を基盤とした創薬は、新しいADの診断・治療薬の開発につながる可能性がある。



## ② 当初予想していなかった意外な展開

11A1抗体の製品化に成功し、米国(US 8,710,193)及び中国(CN ZL201080046483.9)で特許を取得した(免疫生物研究所より販売中:右・下図)。24B3抗体についても特許出願している(特願2014-251898, PTC/JP2015/006224)。



Amyloid β「毒性ターン」認識抗体  
(クローン名:11A1)  
Amyloidβの毒性オリゴマーを認識する新しい「クローナル」抗体

項目	製品名	アプタマーコンセンサス	特許性	定価 (税別)	容量
110379	Anti Human Amyloidβ 2D2P [11A1] Monoclonal Antibody	8-12, 105, 117	Humanized Anti Aβ10 [11A1] (2015.06.15)	¥58,000	50μg

本抗体(11A1)の特長

- Aβ42の毒性オリゴマーを強く認識し、2D2P-Aβ10-30を凝集して可視化できる。
- 高度凝縮化学的修飾では、ヒトAD脳で、老人斑(脳内蓄積)の中心部(コア)に凝集したAβ42を強く認識し、細胞内にも染色される(図参照)。
- 市販抗体に比べ、ヒトAD脳組織中のオリゴマーに強く反応し、2D2P-Aβ10-30を凝集して可視化する。

取得販売代理店

## ③ 今後期待される波及効果, 社会への還元など

- より簡便で侵襲性の低い血液でも毒性コンホマーが検出できるような高感度アッセイ系を構築できれば(現在検討中)、ADの初期段階での診断ができるようになるかも知れない。
- 11A1および24B3抗体のヒト化を行うことにより、初期のAD患者に対して、副作用の少ない抗体治療につながる可能性がある。