

**神経変性疾患などの治療薬候補となる小胞体ストレスを標的とした  
新たな化合物の同定**国立大学法人  
徳島大学

徳島大学先端酵素学研究所の親泊政一教授らのグループは、約 22 万種類の東京大学創薬機構化合物ライブラリーから、小胞体ストレスを緩和する化合物を探索し、東京医科歯科大学の細谷孝充教授らのグループと徳島大学の小迫英尊教授らのグループと共同で、新規同定した化合物 IBT21 が小胞体ストレスで生じるタンパク質の凝集を抑制する化学シャペロンとして働くことを見出しました。IBT21 は、神経変性疾患の原因となる誤って折り畳まれたタンパク質の凝集を抑制して細胞保護に働くことから、アルツハイマー病やハンチントン病、プリオン病といった神経変性疾患の新たな治療薬候補となることが期待されます。この成果は、12月17日に、*eLIFE* にオンライン掲載されました。

**【研究グループ】**

徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野

親泊政一教授、北風圭介研究員、谷内秀輔研究員、河野恵理技術補佐員、  
濱田良真助教、三宅雅人講師、親泊美帆助教

徳島大学 先端酵素学研究所 細胞情報学分野

小迫英尊教授

東京大学 創薬機構

小島宏建教授

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学研究室

細谷孝充教授、吉田優准教授、栗原ともこ技術補佐員

**【学術誌への掲載状況】**

「Cell-based HTS identifies a chemical chaperone for preventing ER protein aggregation and proteotoxicity.」

Kitakaze K, Taniuchi S, Kawano E, Hamada Y, Miyake M, Oyadomari M, Kojima H, Kosako H, Kuribara T, Yoshida S, Hosoya T, Oyadomari S.

*eLIFE*. 2019 Dec 17; 8: e43302.

doi: 10.7554/eLife.43302. PMID: 31843052.

**【本研究の背景】**

我々の体を構成するタンパク質は、正しい三次元構造を持つことが、その機能に不可欠です。分子シャペロンは、タンパク質の折り畳みを助け、タンパク質が機能的な複合体の形成を促進する分子です。タンパク質の折り畳みがうまくいかず、タンパク質の工場である小胞体に蓄積することは、小胞体ストレスと呼ばれます。小胞体ストレスが持続すると、アルツハイマー病、ハンチントン病、プリオン病といった神経変性疾患の発症に繋がります。神経変性疾患を治療する1つのアプローチは、分子シャペロンのように誤って折り畳まれたタンパク質の蓄積や凝集を防ぎ、細胞ストレスを減らす低分子化合物「化学シャ

ペロン」を使用することです。

これまでに、4-PBA や azoramide など、いくつかの化学シャペロンや小胞体ストレス応答調節剤が発見されており、小胞体ストレスが関係すると考えられる糖尿病や神経変性疾患など、様々な病気の治療に役立つことがマウスを用いた病態モデルで証明されています。しかしながら、ヒトでの応用には、より高活性の化学シャペロンを同定する必要があります。

本研究では、東京大学創薬機構が構築した約 22 万種類の低分子化合物ライブラリーから、小胞体ストレスを緩和する化合物の探索を行いました。その結果、これまでに知られていた 4-PBA や azoramide よりも、はるかに低い濃度で小胞体ストレスを緩和し、細胞を保護する化合物の発見に至りました。

### 【研究成果の概要】

本研究では、小胞体ストレス応答を迅速、簡便、高感度で測定する細胞ベースの化合物スクリーニング法を作成しました。このスクリーニング法を用いて、約 22 万種類の低分子化合物から、小胞体でのタンパク質の折り畳みが障害される小胞体ストレス時に、小胞体ストレス応答を抑制する化合物を発見しました。見出した化合物の上位 10 のうち 4 つは、2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole (IBT) という共通の構造を持っていました。そこで、IBT 骨格を持つ化合物の中で、IBT21 と、小胞体ストレス関連疾患の治療薬候補としてこれまでに報告されていた 4-PBA や azoramide と比較すると、IBT21 はより低い濃度で小胞体ストレスを抑制することから、高い活性を持つことがわかりました (図 1)。

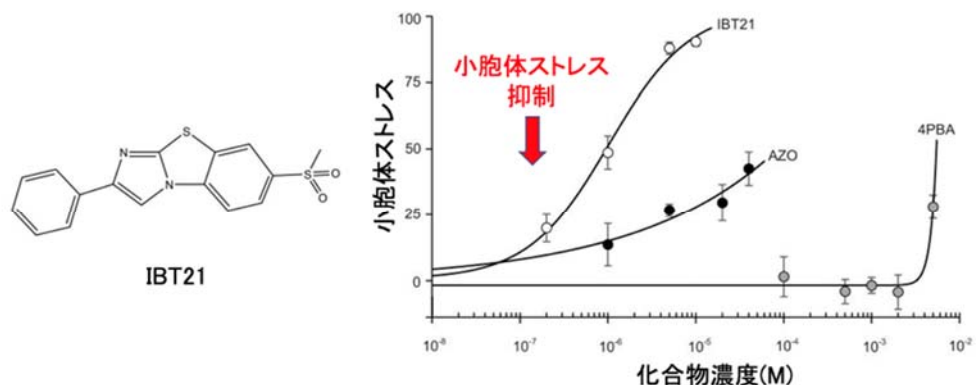


図 1 IBT21はこれまで報告された小胞体ストレス疾患治療薬候補よりも高い活性を持つ

IBT21 がどのようにして小胞体ストレスを緩和しているかを明らかにするために、芳香族アジド基と脂肪族アジド基を導入した IBT21 (diazido-IBT21) をプローブとして合成しました。このプローブを用いることで、光照射すると芳香族アジド基が標的タンパク質中の求核性アミノ酸残基と共有結合を形成でき、さらにクリック反応により脂肪族アジド基にビオチンを付加するとストレプトアビジンビーズでプローブに結合するタンパク質を回収することができます。さらに、質量分析器を用いて解析することで、回収した標的タンパク質を同定することができ、IBT21 に選択的に結合するタンパク質の 60% 近くが小胞体で合成される分泌タンパク質や膜タンパク質であることがわかりました。これらの結果から、IBT21 は、折り畳み不全タンパク質に直接結合して凝集を防ぐ働きがあることがわかりました (図 2)。

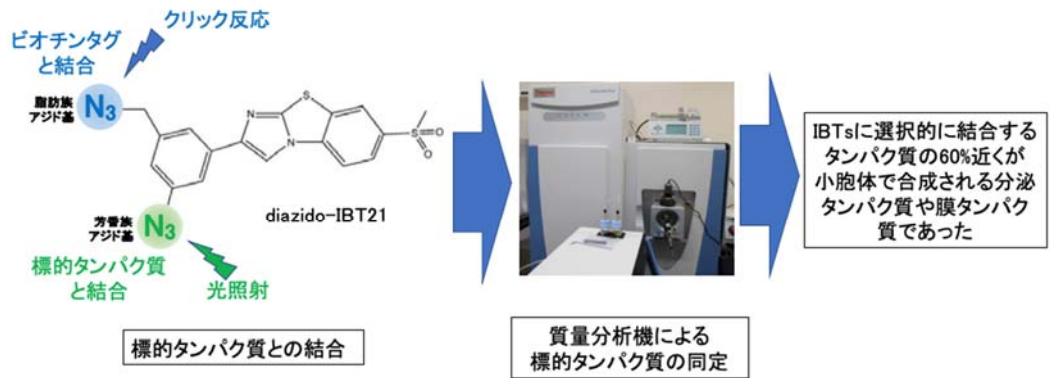


図2 IBT21は小胞体ストレスで生じる折り畳み不全タンパク質に結合する

折り畳み不全タンパク質が細胞内に蓄積すると神経変性疾患をはじめとする様々な病気の原因となることが知られています。実際に、正常のプリオンとプリオン病の原因となる変異プリオン(mut PrP)を細胞に遺伝子導入すると、正常プリオンを発現させても細胞増殖に変化はありませんが、変異プリオンを発現すると細胞増殖は阻害されます。ところが、IBT21は変異プリオンによる細胞増殖阻害を抑制する働きがあることがわかりました(図3)。

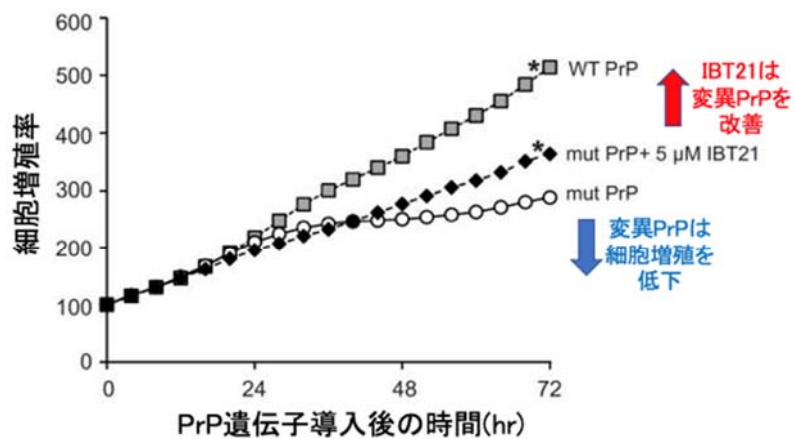


図3 IBT21は神経変性の原因となるタンパク質に対して細胞保護効果を示す

### 【研究成果の意義・今後の展望】

本研究によって、これまで報告されていた化学シャペロンよりも高活性となる化合物の構造が解明されました。小胞体ストレスは、神経変性疾患だけでなく、糖尿病など様々な疾患の発症に関連することが知られており、IBTは今後それらの疾患に対する治療薬の候補となる可能性があります。またIBTは、折り畳み不全タンパク質に結合する性質を持つことから、アルツハイマー病などの神経変性疾患の原因となる折り畳み不全タンパク質の沈着を診断するプローブとしても開発できる可能性も秘めています。

### (特記事項)

本研究は、科学研究費補助金や創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)などの支援を受けて行われました。

**【問い合わせ先】**

<徳島大学>

部局名 先端酵素学研究所  
生体機能学分野

責任者 親泊 政一(オヤドマリ セイチ)

電話番号 088-633-9456

Fax 088-633-9492

メールアドレス oyadomar@tokushima-u.ac.jp