

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 18 回シンポジウム

The 18th Symposium of Genome Drug Discovery and Emergence Forum

「蛋白変性疾患の原因療法に向けて」

“Progress Towards Disease-Modifying Therapy for Protein Misfolding Diseases”

2025 年 2 月 3 日 (月) 13:00 – 17:55

東京大学医科学研究所 1 号館 1 階講堂

開催趣旨

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった 1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013 年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019 年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

今回のシンポジウムでは、「蛋白変性疾患の原因療法に向けて」をメインテーマとして、その発症メカニズム解析と創薬応用の最前線に焦点を当てます。蛋白変性疾患は、これまで治療が困難な疾患として注目されてきました。しかし近年、蛋白ミスフォールディングと凝集に対する理解が深まり、疾患修飾薬としての新たな治療選択肢が登場しつつあります。

蛋白変性疾患は、神経細胞の機能障害や細胞死を引き起こし、患者の生活の質に深刻な影響を及ぼす疾患です。この疾患の代表的な例として、アルツハイマー病やパーキンソン病が挙げられ、これらの病態は、異常に折りたたまれた蛋白質が脳内に蓄積し、神経細胞の正常な働きを妨げることが原因とされています。特にアルツハイマー病においては、アミロイドベータやタウ蛋白の異常蓄積が主要な発症メカニズムとして知られており、これに対する治療アプローチが集中的に研究されてきました。

本シンポジウムでは、ミスフォールディング蛋白の構造解析から病態メカニズムの解明、さらに疾患修飾薬の開発まで、幅広い視点から議論を行います。神経変性疾患における蛋白ミスフォールディング研究の第一人者をアカデミアからお招きし、最新の知見について発表いただく予定です。また、具体的な医薬品の開発研究の取り組みを製薬企業で活躍されている研究者からも発表頂きます。本シンポジウムが、アカデミア研究者や製薬企業の皆様にとって実践的かつ革新的なアプローチを取り入れる一助となることを期待しています。多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

オーガナイザー :

東大医学部附属病院眼科 / 国立国際医療研究センター 渡邊 すみ子

イーザイ株式会社 執行役 チーフポートフォリオオフィサー 中濱 明子

田辺三菱株式会社 創薬本部オンコロジー創薬ユニット グループ長 田中 実

ゲノム創薬・創発フォーラム 第18回シンポジウム

The 18th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2025年2月3日（月）13:00-17:55 / Time & Date: 13:00-17:55, February 3rd, 2025

場所：会場およびオンライン会議 / Venue: On-site and Web Meeting

東京大学医科学研究所 1号館 1階講堂 / Auditorium at Building 1, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

主要テーマ：「蛋白変性疾患の原因療法に向けて」

Main Theme: "Progress Towards Disease-Modifying Therapy for Protein Misfolding Diseases"

座長：東大医学部附属病院眼科／国立国際医療研究センター 渡邊 すみ子

エーザイ株式会社 執行役 チーフポートフォリオオフィサー 中濱 明子

田辺三菱製薬株式会社 創薬本部オンコロジー創薬ユニット グループ長 田中 実

Chairs: Sumiko, Watanabe, PhD, University of Tokyo Hospital/National Center for Global Health and Medicine Co., Ltd.

Akiko Nakahama, Corporate Officer, Chief Portfolio Officer, Eisai Co., Ltd.

Minoru Tanaka, PhD, Director Research Unit/Oncology, Sohyaku Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

プログラム： / Program:

13:00-13:05 「開会挨拶」東京理科大学生命医科学研究所 教授 松島 綱治

"Opening Remarks" Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:15 「開催趣旨」東大医学部附属病院眼科／国立国際医療研究センター 渡邊 すみ子

"Organizing Purposes"

13:15-14:00 1. 「神経変性疾患における異常タンパク質の構造解析最前線」

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 分野長 長谷川 成人

"Recent advances in structural analysis of pathological proteins in neurodegenerative diseases", Masato Hasegawa, PhD, Head, Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

14:00-14:40 2. 「アルツハイマー病とアミロイドβ蓄積」

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部 部長 橋本 唯史

"β-amyloidosis in Alzheimer's disease" Tadafumi Hashimoto, PhD, Director, Department of Degenerative Neurological Diseases, National Center of Neurology and Psychiatry

Break

14:50-15:30 3. 「TDP-43 プロテインopathyの病態メカニズムと創薬アプローチについて」

滋賀医科大学 内科学講座 脳神経内科 教授 漆谷 真

“Pathological Mechanism and Therapeutic Drugs of TDP-43 Proteinopathy”, Makoto Urushitani, MD, PhD, Dean, Faculty of Medicine, Professor and Chair, Department of Neurology/Molecular Neuroscience, Shiga University of Medical Science

15:30-16:10 4. 「レカネマブの創製と将来展望」

エーザイ株式会社 執行役員 Clinical Evidence Generation フルフィルメント ニューロロジー 日本・アジア臨床開発部長 小川 智雄

“Clinical Development of Lecanemab and future prospects for the Treatment of Alzheimer’s Disease” Tomoo Ogawa, Executive Director, Japan and Asia Clinical Development Department, Neurology, Clinical Evidence Generation Fulfillment, Eisai Co., Ltd.

Break

16:20-17:05 5. Molecular glue-based drug discovery for undruggable protein targets, Current situation and future.

Dr. Lan Haung, PhD, CEO, Seed Therapeutics, Inc.

17:05-17:45 6. 「タンパク線維と低分子リガンドの相互作用に基づく認知症イメージング」

量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター長／大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学 教授 樋口 真人

“Neuroimaging of dementias based on interactions between protein fibrils and small-molecule ligands”, Makoto Higuchi, MD, PhD, Director, Advanced Neuroimaging Center, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology/Professor, Neuroetiology and Diagnostic Science, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

17:45-17:55 「閉会挨拶」

エーザイ株式会社 中濱 明子

“Closing Remarks” Akiko Nakahama, Eisai Co., Ltd.

神経変性疾患における異常タンパク質の構造解析最前線

東京都医学総合研究所
脳・神経科学研究分野 分野長
長谷川 成人

神経変性疾患は細胞内外の異常タンパク質蓄積病変を特徴とする。遺伝学的研究から、これらのタンパク質の異常は神経変性の原因と考えられる。特にタウ、 α シヌクレイン、TDP-43の病変分布や広がりや病態進行と密接に関係することが示されている。これらのタンパク質がなぜ、どのように蓄積して疾患特徴的病理を形成するのか？その病態形成と進行機構を説明する考えとして、異常型となったタンパク質がシード(種)となって正常型タンパク質を線維化して異常型に変換する「シード依存凝集」や「プリオン様伝播」が提唱、検証されてきた。患者脳に蓄積するタンパク質線維の構造もクライオ電子顕微鏡解析で次々に解明され、この考えを支持するものとなっている。神経変性疾患は、脳に蓄積する異常タンパク質の折りたたみ構造で分類される時代となり、プリオン様伝播を標的とした診断、治療薬の開発も進んでいる。

略歴

1986年 筑波大学 大学院 修士課程 修了
1992年 博士(医学)取得(東京大学医学部 論文博士)
1993年 東京大学 医学部、脳研究施設 助手
1995年 英国 ケンブリッジ、MRC 分子生物学研究所 研究員
1999年 東京大学 大学院 薬学系研究科 講師
2001年 東京都精神医学総合研究所 部門長
2016年 東京都医学総合研究所 分野長
現在に至る

引用文献

1. Arseni et al, Heteromeric amyloid filaments of ANXA11 and TDP-43 in FTLD-TDP Type C. **Nature** 2024.
2. Arseni et al, TDP-43 forms amyloid filaments with a distinct fold in type A FTLD-TDP. **Nature**. 2023.
3. Yang et al, Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. **Nature**. 2022.
4. Arseni et al, Structures of TDP-43 filaments from amyotrophic lateral sclerosis with FTLD. **Nature** 2022.
5. Shi et al, Structure-based classification of tauopathies, **Nature** 2021.
6. Schweighauser et al, Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. **Nature** 2020.
7. Zhang et al, Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. **Nature** 2020.

アルツハイマー病とアミロイドβ蓄積

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部・部長
橋本 唯史

アルツハイマー病は初老期に発症し、進行性の認知症を呈する神経変性疾患である。アルツハイマー病患者脳では、広範な神経細胞死に加え、線維化した amyloid β peptide (Aβ) がニューロピルに蓄積した老人斑、及び高度にリン酸化されたタウが神経細胞内に蓄積した神経原線維変化、の二つの病変が出現することが病理学的特徴である。アルツハイマー病の大多数は孤発性であるが、一部に家族性発症ケースが存在し、家族性アルツハイマー病の遺伝学的解析から、アルツハイマー病発症機序として、Aβ が老人斑として蓄積する過程で神経変性を招来すると考える「アミロイド仮説」が提唱された。近年、抗 Aβ 抗体を用いて老人斑を除去する Aβ ワクチン療法の臨床試験において、早期アルツハイマー病患者の認知症進行抑制が示されたことから、実際に老人斑はアルツハイマー病の有効な治療標的であると確かめられた。しかし、これまで大多数の孤発性アルツハイマー病患者脳において、なぜ老人斑形成が始まるのかその機序は明らかとなっていない。

脳内において、神経細胞から放出された Aβ は速やかに「クリアランス」を受け消失する。しかし、一度「オリゴマー」を形成し、「凝集」した Aβ は老人斑として「蓄積」する。演者はこれまでに、これら脳内 Aβ 代謝機構に関わる各過程の分子機序について検討し、apolipoprotein E など結合タンパク質との相互作用、神経活動の異常亢進、メタボリックストレスなど様々な要因が老人斑形成に関わることを見出してきた。本日はこれらの知見を紹介し、アルツハイマー病患者脳において、なぜ老人斑形成が始まるのか議論することで、次世代の認知症予防・治療創薬に繋がりたい。

略歴

- 1997年 東京大学薬学部 卒業
- 2001年 東京大学大学院薬学系研究科 中途退学
- 2001年 東京大学大学院薬学系研究科 助手
- 2008年 Massachusetts General Hospital, Alzheimer's disease research unit, Postdoctoral Research Fellow
- 2012年 東京大学大学院医学系研究科 助教
- 2017年 東京大学大学院医学系研究科 認知症先進予防治療学講座 特任准教授
- 2021年 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部 部長

TDP-43 プロテオバチーの病態メカニズムと創薬アプローチについて

滋賀医科大学内科学講座 脳神経内科 教授

漆谷 真

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は全身の筋萎縮と筋力低下を主徴とする進行性の神経変性疾患であり、呼吸筋麻痺が予後を規定する。我が国で約 1 万人の患者が存在するが、そのうち 10%が家族歴を有し、現在およそ 60%で原因遺伝子が判明している。一方 90%の患者は孤発性と呼ばれ、その殆どの脳・脊髄病巣に TAR DNA-binding protein 43kDa (TDP-43)という。TDP-43 は 2 つの RNA 結合モチーフ (RRM1、RRM2) を有する RNA 結合型の核タンパク質であるが、ALS のニューロンやオリゴデンドロサイトにおいて核内消失と細胞質への異所性局在と特徴的な封入体を形成する。近年多くの RNA 結合蛋白質と RNA が集合する際に液滴という非膜性の構造物を作る液液相分離 (LLPS) を起こすこと、ALS において液滴から固形フィブリルの形成が病的封入体形成と深く関連することが報告され、疾患原性凝集体の形成過程の理解と共にクライオ顕微鏡による超微細構造も明らかとなった。我々は、TDP-43 の立体構造維持における RRM1 内のジスルフィド結合と、結晶解析手法による先行研究で明らかとなった RRM2 ドメインの生理的二量体形成の対面配列に着目し、TDP-43 の凝集体易形成性病的モデルと、さらにミスフォールド TDP-43 を特異的に認識するモノクローナル抗体 (3B12A) の作製に成功した。一方、野生型 TDP-43 の病的凝集体への構造転化の分子背景を明らかにするため、高圧力 NMR 解析を行い、RRM1 内のジスルフィド結合が N 末を介した TDP-43 の生理的ダイマーを維持するジッパー機能を果たしていること、その破綻によって TDP-43 が病的凝集体を形成し、ALS 病態における TDP-43 の異所性局在と凝集体形成の意義を独自のトランスジェニックマウスを作製し、表現型を解析した結果、凝集体はグリオーシスを主体とする病理所見の悪化に貢献するものの、症状としての表現型は異所性局在の遷延が一義であること、さらにその症状は運動麻痺よりも精神症状が主体となることを観察した。一方、3B12A 抗体のハイブリドーマ mRNA から VH-VL の一本鎖抗体(scFv)の発現遺伝子を構築し、さらにシャペロン介在性オートファジー (CMA) シグナルを付与した自己分解型細胞内抗体を作製した。HEK293A 培養細胞や、子宮内電気穿孔法を用いた胎仔マウス脳において Cyto-Agg TDP-43 を著明に減少させた。現在安全性や有効性についてさらなる検証を進めている。

略歴

1991 年 京都大学医学部卒業

2000 年 京都大学大学院 博士 (医学)

2000 年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 博士研究員

2003 年 カナダ ラバル大学 CHUL リサーチセンター ポスドク

2006年 滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 助手 (助教)
2012年 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科) 准教授
2016年 滋賀医科大学医学部 内科学講座脳神経内科 教授
2024年 滋賀医科大学医学部医学科長

引用文献

1. Tamaki Y, Urushitani M. Molecular Dissection of TDP-43 as a Leading Cause of ALS/FTLD. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 12508. <https://doi.org/10.3390/ijms232012508>
2. Tamaki Y, Shodai A, Morimura T, Hikiami R, Minamiyama S, Ayaki T, Tooyama I, Furukawa Y, Takahashi R, Urushitani M. Elimination of TDP-43 inclusions linked to amyotrophic lateral sclerosis by a misfolding-specific intrabody with dual proteolytic signals. *Sci Rep*, 2018, 8, 6030
3. Shodai A, Morimura T, Ido A, Uchida T, Ayaki T, Takahashi R, Kitazawa S, Suzuki S, Shirouzu M, Kigawa T, Muto Y, Yokoyama S, Takahashi R, Kitahara R, Ito H, Fujiwara N, Urushitani M. Aberrant assembly of RNA-recognition motif 1 links to pathogenic conversion of TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43). *J Biol Chem* 2013, 288, 21, 14886-14905.
4. Shodai A, Ido A, Fujiwara N, Ayaki T, Morimura T, Oono M, Uchida T, Takahashi R, Ito H, Urushitani M. Conserved Acidic Amino Acid Residues in a Second RNA Recognition Motif Regulate Assembly and Function of TDP-43. *PLoS ONE* 2012, 7, e52776

レカネマブの創製と将来展望

エーザイ株式会社 執行役員
Clinical Evidence Generation フルフィルメント
ニューロロジー 日本・アジア臨床開発部 部長
小川 智雄

レカネマブ (LEC) は、アルツハイマー病 (AD) の神経変性に関与する可溶性アミロイドβ凝集体 (Aβプロトフィブリル) に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。CLARITY AD は国際共同臨床第3相試験であり、脳内 Aβ蓄積が確認された早期 AD 被験者 1795 例に LEC10 mg/kg 又はプラセボが隔週で 18 ヶ月間静脈内投与された。

LEC は主要評価項目 CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化をプラセボに比して 27% 抑制した ($P=0.00005$)。アミロイド PET 評価では投与後 3 ヶ月の早期から脳内 Aβ蓄積の有意な減少が認められ、18 ヶ月では LEC 群の 68% がアミロイド陰性であった。重要な副次評価項目 ADAS-Cog14 及び ADCS MCI-AD を指標とした認知機能及び日常生活機能の悪化抑制も認められた (それぞれ 26% [$P=0.00065$] , 37% [$P<0.00001$])。EQ-5D-5L、QOL-AD 及び Zarit Burden Interview を指標とした QOL の低下抑制、介護者負担度の増大抑制も示された (23~56%)。

注目すべき有害事象は、アミロイド関連画像異常 (ARIA) 及び注入に伴う反応であった。注入に伴う反応は LEC 群の 26.4% (プラセボ群 7.4%) に認められ、大部分は軽度又は中等度であり、初回投与時に発現した。LEC 群の ARIA-E 発現率は 12.6% (症候性 2.8%) であったが、全ての症例で消失した。ARIA-H 発現率は LEC 群 17.3% (症候性 0.7%)、プラセボ群 9.0% (症候性 0.2%) であった。

認知機能、日常生活機能、疾患進行、健康関連 QOL、介護者負担に対する一貫したエビデンスより、LEC は患者、介護者、医療現場及び社会へ有意義なベネフィットを提供し得ると考えられた。

略歴

1988年 東北大学薬学部卒、エーザイ株式会社入社
2010年 ニューロサイエンス創薬ユニット 臨床開発部 日本臨床室室長
2017年 理事 ニューロロジー・ビジネスグループ 日本・アジア臨床開発部 部長
2023年 現職

引用文献

van Dyck CH et al., Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 388:9–21, 2023

Molecular glue-based drug discovery for undruggable protein targets, current situation and future

Lan Huang, Ph.D.
Seed Therapeutics
Chief Executive Officer

Using oral small molecule drugs to target neurodegeneration diseases has been a challenge, which potentially can be solved by developing brain barrier penetrable “molecular glues” to degrade disease proteins in the brain, such as the Tau protein.

Awarded Nobel Prize in 2004, ubiquitin-mediated Target Protein Degradation (TPD) has the potential to address 80% of disease-causing proteins currently undruggable. The key protein in the TPD E1-E2-E3 pathway is the E3 ligase (first solved in 1999) which recognizes disease protein for degradation. There are over 600 E3 ligases in the cell with 2 structural classes, HECT domain class and RING finger domain class. The discovery in 2010 that Revlimid was a nature-derived “molecular glue” hijacking a E3 ligase Cereblon to degrade Ikaros to treat multiple myeloma started the renaissance using TPD platform for novel drug discovery. The first wave of compounds are PROTACs which validate the strategy and now in phase 3 studies for cancer. However, there is a limitation in PROTACs with their large molecular weight (>800 dalton) and usually limited to using two known E3 ligases: Cereblon and VHL.

At SEED Therapeutics, we use our proprietary multi-dimensional “molecular glue” RITE3 TPD Technology to identify the right and novel E3 for protein of interest and explore de novo designed “molecular glue” for undruggable targets, including unligandable, mis-folded and un-folded proteins, such as Tau. With SEED’s self-developed chemical library which can penetrate blood brain barrier, we are developing an oral Tau degrader for Alzheimer disease.

Brief Biography

- Dr. Huang is a scientist, inventor and serial biotech entrepreneur. She has over 20 years of entrepreneurial and operational experience in the U.S. and Chinese biotechnology industries, building companies from inception to successful exits of IPO and M&A.
- Dr. Huang is Chairman and CEO of SEED Therapeutics, co-founded with Nobel Prize winner Dr. Hershko and two HHMI investigators translating breakthrough Targeted Protein Degradation (TPD) platforms to medicine in development. SEED has achieved multiple R&D collaborations with two global pharma, Eli Lilly and Eisai.
- As Co-founder, Chairman, and CEO of BeyondSpring Inc (NASDAQ: BYSI), she is developing innovative cancer therapies with a first-in-class asset, Plinabulin, in late-stage clinical development in lung cancer and other solid tumors.
- Dr. Huang was trained at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, where her ground-breaking work solving the structure of first E3 ligase, E6AP, in the TPD field was published in *Science* in 1999.
- Dr. Huang received her Ph.D. in Chemistry from the University of California at Berkeley. She received her B.A., double major in Biology & Chemistry, *Magna Cum Laude* and Phi Beta Kappa, from Lawrence University, and has studied at Fudan University in Shanghai, China. In addition, she attended the Harvard Business School Executive Education program.

References

1. **Huang L, et al. Structure of an E6AP-UbcH7 Complex: Insights into Ubiquitination by the E2-E3 Enzyme Cascade.** *Science* 1999 Nov 12; 286 (5443): 1321-1326.
2. **Tan X, et al. Mechanism of auxin perception by the TIR1 ubiquitin ligase.** *Nature* 2007 Apr 5; 446(7136):640-5.
3. **Cao S. et al. Defining molecular glues with a dual-nanobody cannabidiol sensor.** *Nature Communication* 2022 Feb 10; 13: 815.

タンパク線維と低分子リガンドの相互作用に基づく

認知症イメージング

量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所

脳機能イメージング研究センター センター長

樋口 真人

アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症からなる「3大変性型認知症」では、アミロイドβ、タウ、αシヌクレイン、TDP-43の4種類のタンパク質のうち、各疾患で特定のタンパク質が特定の脳領域に蓄積し、神経変性を引き起こす。近年、これらのタンパク病変をポジトロン断層撮影（PET）で画像化するための低分子リガンド（プローブ）の創出が進展している。特にアルツハイマー病には、アミロイドβとタウのPETにより、発症前の病態検出や、疾患修飾薬の効果予測や薬効評価が実現始めている。前頭側頭葉変性症のタウ病変や、レビー小体型認知症のαシヌクレイン病変も、PETプローブのヒトへの応用が進められている。また、クライオ電子顕微鏡で疾患ごとに特徴的なタンパク質線維構造や、プローブが線維へ結合する様式が明らかになり、プローブ化合物の最適化に役立つと見込まれる。今後5年以内に、4種類のタンパク病変を網羅する診断技術が、これらを標的とする治療法とともに社会実装される見通しである。さらにPET画像を参照データとして、血液中の4種類のタンパク質を測定する技術の開発も進んでいる。高齢者集団を対象として、血液検査で認知症のスクリーニングを行い、陽性者をPETで精密に評価して治療方針を立てる次世代診療ワークフローの確立が期待される。

略歴

1993年 東北大学 医学部卒業

1997年 東北大学大学院 医学研究科修了、老年・呼吸器内科に入局

1999年 ペンシルバニア大学 医学部神経変性疾患研究センター 博士研究員

2003年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員

2005年 放射線医学総合研究所 チームリーダー

2024年 現職

2023年 大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学 教授（クロスアポイントメント）

引用文献

1. Maruyama et al., Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013.
2. Tagai et al., High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in alzheimer's and non-alzheimer's disease

tauopathies. *Neuron* 2021.

3. Endo et al., Imaging α -synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases. *Neuron* 2024.