

新規GAPDH凝集阻害剤による難治性脳神経疾患治療薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学
准教授 中嶋 秀満

プロジェクト概要

GAPDH凝集阻害剤：神経変性疾患治療薬、脳保護薬

ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望しています

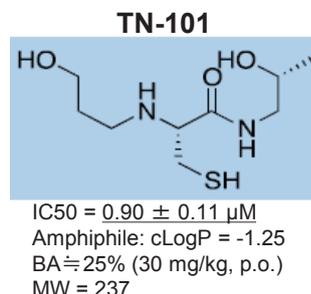
アルツハイマー病／パーキンソン病／ハンチントン病／筋委縮性側索硬化症（ALS）／多系統萎縮症（MSA）などの神経変性疾患治療薬および急性期脳卒中に対する脳保護薬の開発

◆背景

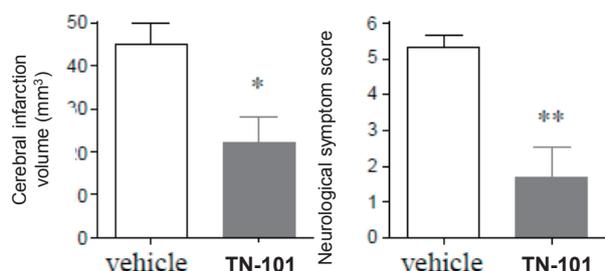
多くの難治性脳神経疾患では、疾患特異的なタンパク質が凝集・アミロイド化し、神経細胞死や神経炎症を惹起することが知られている。また、その病巣中には多機能性タンパク質グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素（GAPDH）の凝集体が共存・沈着していることが多くの研究機関から報告されている。以上の知見から、我々は、GAPDH凝集体が様々な疾患特異的なタンパク質の凝集・アミロイド化のトリガーとなる共通のシード＝コモンシードであるという「コモンクロスシード仮説」を提唱し、GAPDH凝集阻害剤による難治性脳神経治療薬の開発を推進している。また、我々の先行研究により、急性期脳卒中病巣中にGAPDH凝集体が形成されること、GAPDH凝集阻害ペプチドが脳梗塞と麻痺を軽減させることが明らかとなった（iScience 2025, Vol.28(6) Itakura and Nakajima et al.）

◆発明

GAPDHの凝集メカニズムを解析し、凝集に関わるアミノ酸配列からヒントを得て、GAPDHの自己凝集を阻害するペプチドをデザイン、さらにそこから新規の低分子化合物TN-101を創製した。この化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋委縮性側索硬化症（ALS）、多系統萎縮症（MSA）脳卒中などの治療薬として開発が期待できる。



◆TN-101の有効性評価 In-vivo 試験



マウス脳卒中モデルにおける保護効果

脳卒中モデルマウスにTN-101を脳脊髄内投与した。24時間後、脳梗塞巣は減少し、末梢のしびれなど神経症状スコアも改善した。GAPDH凝集阻害が、脳卒中において有効であることが分かった。

対象疾患: 神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳卒中)、がん、糖尿病関連疾患
特許情報: JP6838743B2 非ペプチド性GAPDH凝集阻害剤
技術の特徴: GAPDH凝集阻害作用を有する低分子化合物
市場性、開発における課題: アルツハイマー病、脳卒中の治療薬であり市場性、開発意義は大きい
希望する企業連携の内容: ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望

Development of Therapeutic Agents for Intractable Neurological Diseases Using Novel GAPDH Aggregation Inhibitors

Principal Investigator

Osaka Metropolitan University

Associate professor Hidemitsu NAKAJIMA

Project Outline

GAPDH Aggregation Inhibitor for the Treatment of Intractable Neuropathy

We are seeking companies to develop it further through licensing.

Potential preventive/therapeutic agent for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke

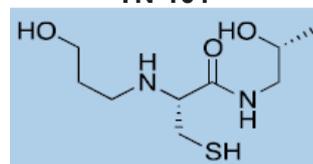
◆Background

In most neurodegenerative disorders, it is well-established that disease-specific proteins aggregate to form amyloids, which subsequently induce neuronal cell death and neuroinflammation. Additionally, various researches have reported that aggregates of the multifunctional protein glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) frequently deposit within these pathological lesions. Based on these findings we have proposed the "common cross-seeding hypothesis," which suggests that GAPDH aggregates function as a universal seeding core—a common seed—that initiates the aggregation and amyloid formation of diverse disease-specific proteins.

◆Description

The research group developed a novel compound **TN-101** that targets GAPDH aggregation to prevent, treat and improve cranial neuropathy such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke.

TN-101



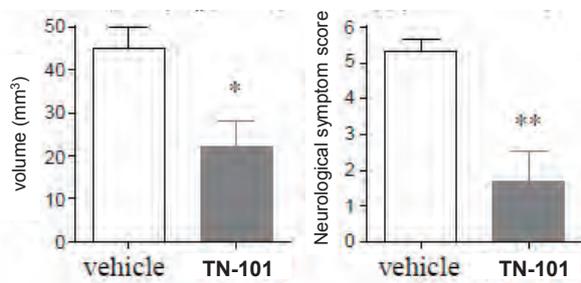
IC50 = 0.90 ± 0.11 μM

Amphiphile: cLogP = -1.25

BA ≈ 25% (30 mg/kg, p.o.)

MW = 237

◆In-vivo evaluations of TN-101



Cerebral protective effect of TN-101 in stroke model of mice

TN-101 was administered to ischemic model mice intraventricularly. At 24 hours post-administration, the infarction volume decreased and neurological symptoms improved. These results show that inhibiting GAPDH aggregation can effectively prevent, treat, or improve neurological symptoms caused by blood flow disorders such as stroke.

Indication : Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease ALS, MSA and stroke.

Patent : JP6838743B2 , Non-peptidic GAPDH aggregation inhibitor

Modality : New Chemical Entity

We are seeking companies to develop it further through licensing.