

Chemical biological studies for the development of  
drug seeds for Parkinson's disease

June 2020

Tetsushi Kataura

報告番号	○甲 乙 第	号	氏 名	片浦 哲志
主論文題目： Chemical biological studies for the development of drug seeds for Parkinson's disease (ケミカルバイオロジーによるパーキンソン疾患治療薬シードの創出研究)				
(内容の要旨) パーキンソン病 (PD) は中脳黒質ドパミン神経細胞の変性に伴う運動障害を主症状とする神経変性疾患だが、内服等による対症療法しか存在せず、根本的治療薬の開発には至っていない。本研究では新規 PD 治療薬シードの開発を目的に、ケミカルバイオロジーの手法を用いて薬剤スクリーニングとヒット化合物の作用機序解析を実施した。 <b>(1) 細胞内ビリルビン代謝を標的とする新規パーキンソン病治療薬シードの創出</b> PD では酸化ストレスの亢進に伴う神経変性が病因の一端を担っている。近年、PD 患者では抗酸化物質であるビリルビンの量が血漿中で有意に低下していることが報告された。したがって、ビリルビン量を回復させる薬剤は PD の有効な新規治療薬となることが期待された。そこで本研究では細胞内ビリルビン量の増減を簡便に評価できる独自のスクリーニング系を開発し、本系を用いて1万化合物の中から細胞内ビリルビン量を回復させる薬剤として BRUP-1 を同定した。さらに BRUP-1 は Keap1 と Nrf2 の結合を直接阻害することで、HO-1-ビリルビン経路を活性させるという作用機序を明らかにした。そして、BRUP-1 は期待通りビリルビン経路の活性化を介して PD モデル細胞に対し顕著な神経保護作用を示したことから、BRUP-1 を用いたビリルビン経路の活性化が PD の新規治療戦略となり得ることが示唆された。 <b>(2) 低分子化合物によるオートファジー誘導を介した神経保護</b> PD ではオートファジーの機能低下により不良タンパク質が細胞内に蓄積し、これが神経を障害すると考えられている。そこで本研究では神経細胞に対しオートファジーを誘導する薬剤を探索し 26 化合物を同定した。これら化合物は PD モデル細胞内に蓄積する異常タンパク質凝集体を顕著にクリアランスしたことから、オートファジー誘導剤の PD 治療薬としての有用性が示唆された。さらに、独自のケミカルゲノミクス解析を行い、これまでオートファジー誘導機構が不明であった FDA 承認薬メマンチンおよびクレマスチンが小胞体ストレス応答を介してオートファジーを誘導することを示唆すると同時に、新規オートファジー誘導剤 SMK-17 が PKC-TFEB 経路を介してオートファジーを誘導し、神経保護活性を示すことを明らかにした。 以上の研究により新規 PD 治療薬シーズを複数同定し、その有効性を示唆した。				

