

2017年7月6日(木)
13:30~13:55

①

新規パーキンソン病治療薬

慶應義塾大学
理工学部 生命情報学科

教授 井本 正哉

■ 新技術の概要

今回同定した新規化合物群は、ドーパミン分泌細胞の変性や細胞死を抑制するものであり、パーキンソン病の発症機序に作用し、対症療法に過ぎなかった従来の治療薬とは異なり、パーキンソン病の根本的な治療が期待できるものである。

■ 従来技術・競合技術との比較

従来のパーキンソン病治療薬（ドーパミン補充薬、ドーパミン受容体刺激薬、ドーパミン放出促進薬、ドーパミン分解阻害薬等）はいずれも、不足したドーパミン量を補ってパーキンソン病を治療しようとするものである。本新規化合物群は、ドーパミン分泌細胞の変性や細胞死を抑制することができる。

■ 新技術の特徴

パーキンソン病の発症機序に作用することで、根本的なパーキンソン病治療を可能とする。

■ 想定される用途

- パーキンソン病治療薬
- ハンチントン病治療薬

新規パーキンソン病治療薬

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科
教授 井本 正哉

パーキンソン病 (PD)とは？



中脳黒質緻密質のドーパミン分泌細胞の変性(細胞死)が主な原因であり、ドーパミン産生量が不足することで安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの症状を呈する。

中脳黒質

Lewy小体と呼ばれる異常タンパク質の封入体が蓄積



- α-シヌクレイン
- ユビキチン
- ニューロフィラメント
- α-Bクリスタリン

現在用いられているパーキンソン治療薬

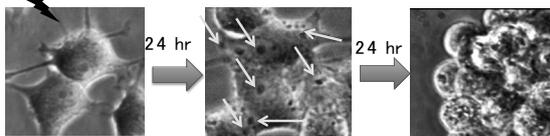
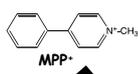
PD治療薬は脳内ドーパミン量の補充による運動障害の軽減を目的としており、ドーパミン前駆物質であるL-dopaやドーパミン放出促進剤であるアマンタジン、ドーパミン受容体アゴニストであるロピニロールなどがすでに実用されている。

現在用いられているパーキンソン治療薬の問題点と対策

上記治療薬はすべて不足したドーパミン量を補充することにより機能しているため、疾患の進行を抑制することは期待されない。

➡ 従って、根本的治療のためにはドーパミン分泌細胞の変性(細胞死)を抑制する薬が期待される。

どのようにしてパーキンソン疾患(PD)治療薬シードを探索するか？



神経細胞

培養細胞系では、神経細胞をMPP+で処理することで細胞死を誘導するPDモデル細胞系が知られている。我々はその細胞死の過程で細胞内に斑点(黄色矢印)が形成されることを見いだした。

斑点の正体は？

この斑点はパーキンソン疾患の原因遺伝子であるα-シヌクレインの凝集体であることが判明した。



このことは、神経細胞にMPP+を処理することで観察される斑点はPD患者の脳で観察されるレビー小体と同質のものであることが期待される。

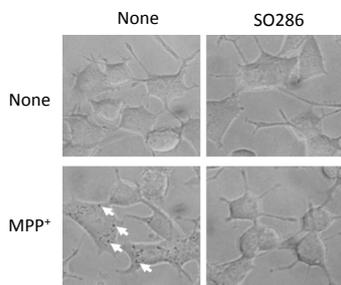
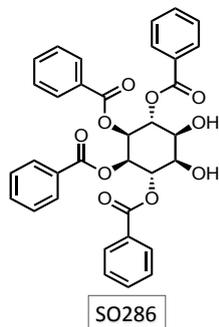


神経細胞においてMPP+で処理することで観察される斑点形成を阻害する化合物をスクリーニングした。

スクリーニングソースは小川誠一郎慶應義塾大学名誉教授が過去に合成された擬似糖ライブラリー(約1300化合物)を用いた。

スクリーニングの結果、SO286がヒットした。

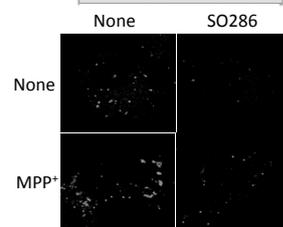
斑点形成阻害活性



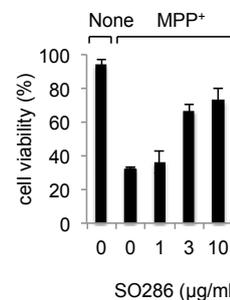
SO286 (10 μg/ml)はMPP+が誘導する斑点形成を阻害した。

α-シヌクレインの凝集形成や神経細胞死におよぼすSO286の影響

α-synuclein凝集阻害活性



SO286(10 μg/ml)はMPP+が誘導するα-シヌクレインの凝集を阻害した。



SO286はMPP+が誘導する細胞死を阻害した。

Question
SO286はすでに形成されている α -シヌクレインの凝集をクリアランスできるか？

新技術説明会

NGFで分化させた神経細胞様PC12D細胞にMPP⁺を24時間処理して α -シヌクレインの凝集を形成させた。その後、SO286を添加し12時間培養した。その結果、MPP⁺によって形成された α -シヌクレインの凝集がほぼ完全にクリアランスされた。

7

なぜSO286は形成された α -シヌクレインの凝集をクリアランスできるか？

新技術説明会

	プロテアソーム阻害剤 MG132		オートファジー阻害剤 E64D/PepA	
36h MPP ⁺				
36h MPP ⁺ SO286				

細胞におけるタンパク質分解系にはユビキチン・プロテアソーム系(UPS)とオートファジー系が知られている。MPP⁺によって形成された α -シヌクレインの凝集は、UPS阻害剤存在下でもSO286はクリアランスしたが、オートファジー阻害剤存在下ではクリアランスできなかった。

➡ このことからSO286はオートファジーを促進して α -シヌクレインの凝集クリアランスを誘導することがわかった。

8

SO286の結合タンパク質の取得

新技術説明会

SO286およびその不活性誘導体SO82のピオチン標識体を用いてSO286の結合タンパク質を探索した結果、SOBP (SO286Binding Protein)を同定した。

CBBで検出

抗SOBP抗体でプロット

9

SO286の結合タンパク質として同定したSOBPをノックダウンすると、SO286による α -シヌクレインの凝集クリアランス活性が消失した。このことから、SO286はSOBPに作用することでオートファジーを促進し、その結果、 α -シヌクレインの凝集がクリアランスされたと考えられる。

新技術説明会

	si-control		si-SOBP	
Ctrl				
SO286				
MP +				
MPP ⁺ SO286				

10

PD以外にもアルツハイマー症などの神経変性疾患は共通して凝集タンパク質の蓄積が観察される。

新技術説明会

<p>Parkinson's Disease</p> <p>Substantia nigra</p> <p>Dopamine ↓</p> <p>α-Synuclein</p>	<p>Alzheimer's Disease</p> <p>Cerebral cortex</p> <p>Acetylcholine ↓</p> <p>Tau</p> <p>Amyloid β</p>
<p>Huntington's Disease</p> <p>striatum</p> <p>Dopamine ↑</p> <p>Huntingtin</p>	<p>Amotrophic Lateral Sclerosis</p> <p>motor neuron</p> <p>Glutamic acid ↑</p> <p>SOD-1</p>

11

SO286はハンチントン病(HD)にも有効か？

新技術説明会

EGFP-HDQ74

Dopamine ↑

Huntingtin

SO286 (μ g/ml)

None 1 3 10

Huntingtinと呼ばれる特定タンパク質の変異によって起こる病であり、huntingtin遺伝子の第1エクソンのCAGの反復が37~876コピーにもなる(非病原性の場合では11~34コピーの反復)。そこでHDモデルとしてEGFP-HDQ74をHeLa細胞に発現させたところHDQ74の凝集が観察された。SO286はその凝集形成を阻害した。このことからSO286はHDにも有効な治療薬となる可能性がある。

新PD治療薬シードSO286の特徴

- 他のPD治療薬と異なり、ドーパミンの補充療法とは異なる。
- PDの原因と考えられている α -シヌクレインの凝集をクリアランスする。
- PDモデル細胞で細胞死を抑制するが、他の多くの神経保護活性のような抗酸化作用で細胞死を抑制するのではなく、オートファジーを促進することで効果を発揮する。

13

想定される用途

- PDの進行抑制薬。
- また、他の神経変性疾患も脳内に凝集タンパク質の蓄積が観察されることから、SOBPはパーキンソン以外の他の神経変性疾患にも有効性を発揮することが期待できる。

14

実用化に向けた課題

- SO286は既知物質であるために、活性の強い誘導体の合成が必要である。
- 動物実験での薬効評価を行うために、溶解性を高める必要がある。

15

企業への期待

- 活性誘導体の合成を希望。
- また、中枢系の治療薬を開発中の企業、中枢系医療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

16

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 化合物又はその塩、及びパーキンソン病治療薬又は予防薬
- 出願番号 : 特願2016-135487
- 出願人 : 「学校法人慶應義塾」、
「学校法人順天堂」
- 発明者 : 井本正哉, 齊木臣二, 服部信孝
他5名

17

産学連携の経歴

- 2003年-2005年 JST大学発ベンチャー
創出事業に採択
- 2005年-2006年 大学発ベンチャーPharmish設立
- 2005年-2006年 平成18年度大学発事業創出
実用化研究に採択

18

お問い合わせ先

慶應義塾大学 研究連携推進本部

T E L 03-5427-1439

F A X 03-5440-0558

e-mail toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp