

## 【基盤研究(S)】

### 生物系(医歯薬学Ⅱ)



#### 研究課題名 分子標的を介するポリグルタミン病の根本治療法の開発

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授 **そぶえ げん**  
**祖父江 元**

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経分子病態学

#### 【研究の背景・目的】

神経変性疾患は特定の細胞が機能障害および死に至る難病であり、その治療は現代医学における喫緊の課題となっている。最近の基礎・臨床研究の進歩により、細胞内への異常な蛋白質蓄積が神経細胞の機能障害や細胞死を惹起することが明らかとされてきているが、分子標的治療の開発と応用は悪性腫瘍に比べると遥かに遅れており、ほとんどの神経変性疾患では有効な根本治療が見出されず今日に至っている。本研究は神経変性疾患の一群であるポリグルタミン病について、病態に根ざした根本的治療法を開発し、臨床応用することにより、本疾患の克服を目指すものである。具体的な治療法の開発手段として、①患者皮膚由来のiPS細胞からニューロンに分化したモデル系を作成し、②ユビキチン-プロテアゾーム系(UPS)を活性化する低分子化合物の探索・同定、③分子シャペロン調節薬の開発と臨床応用、④新たな病態関連分子の探索・同定と、その機能を調節する低分子化合物の開発を4つの柱とし、ポリグルタミン病の分子標的治療の開発を目的とした包括的研究を展開する。

#### 【研究の方法】

##### 1) ポリグルタミン病 iPS 細胞の確立

SBMA・HD・SCA3などの患者から皮膚を採取し、分離した線維芽細胞に遺伝子導入を行うことにより、iPS細胞を誘導する。得られたニューロンはスクリーニングのための細胞システムとして使用する。

##### 2) ユビキチン-プロテアゾーム系(UPS)を標的とした低分子化合物の探索・同定

低分子化合物ライブラリーから、ニューロンに分化したiPS細胞においてUPS活性を増強し、ポリグルタミン鎖の異常延長した変異蛋白質を選択的に分解しうる化合物を同定する。さらに、動物モデルにおける解析を行い、生体におけるUPSの賦活化の有無および神経変性過程を抑制する作用の有無を確認する。また、プロテアソーム活性の促進作用を有する自然成分を発症前のSBMAモデルマウスに投与し、有効性と安全性を解析する。

##### 3) 分子シャペロン調節薬の開発と臨床応用

我々はこれまでに、経口Hsp90阻害剤(17DMAG)およびモノテルペン配糖体(paeoniflorin)が強力な分子シャペロン誘導作用を有することを明らかにしている。これらの低分子化合物について動

物モデルへの投与を行い、その神経障害に対する有効性と安全性および脳移行性を主とした薬物動態について検討する。

##### 4) 新たな病態関連分子の探索・同定と、その機能を調節する低分子化合物の開発

我々はこれまでに、遺伝子発現解析により、神経ペプチドCGRPがSBMAマウス脊髄運動ニューロンにおいて発現が増加していることを明らかにしてきた。本研究では、CGRPが神経細胞に与える影響について培養細胞系および動物モデルを用いて解析する。また、CGRPの発現量を減少させる化合物をスクリーニングし、その効果を培養細胞モデルおよび動物モデルにおいて解析する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究により、患者皮膚由来のiPS細胞からニューロンに分化した新しいモデル系が確立され、それを用いた治療薬のスクリーニングが可能となることが期待される。また、UPSや分子シャペロンなどの生体の防御機構を利用した安全性の高い治療法が開発されることが期待される。本研究の成果はポリグルタミン病の根本治療法の開発に向けた臨床試験に繋がる可能性があり筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病など多くの神経変性疾患にも応用可能な知見を提供すると予想される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol*. 65: 140-150, 2009.
- ・ Tokui K, Adachi H, Waza M, et al. 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in a SBMA model mouse. *Hum Mol Genet*. 18: 898-910, 2009.

#### 【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

122,100千円

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/102/p10224.html>