

ユビキチン化蛋白質の凝集体を標的とした神経変性疾患に共通な治療薬の開発 Development of therapeutic agents for neurodegenerative diseases targeting ubiquitinated protein aggregates

【キーワード】

パーキンソン病	アルツハイマー病	老化	癌	自己免疫疾患
---------	----------	----	---	--------

■概要

・パーキンソン病は、運動と認知機能を司る神経細胞の機能不全と細胞死を特徴とする、難治性の神経変性疾患である。パーキンソン病の原因分子として、 α -シヌクレイン蛋白質が知られている。 α -シヌクレインのオリゴマー(多量体)が神経細胞に毒性を示し、パーキンソン病を発症させる。

・私たちは、 α -シヌクレインの細胞毒性を制御する3つの蛋白質(USP10, p62, G3BP1)を同定した。さらに、これら3つが、別の神経変性疾患である、アルツハイマー病においても、神経毒性の制御に関与することを見いだした。これらの知見を元にして、神経変性疾患に共通な治療薬の開発を目指す。

- ・神経変性疾患
 - ・パーキンソン病
 - ・アルツハイマー病
 - ・筋萎縮性側索硬化症
 - ・ハンチントン舞踏病
 - ・その他
- ・癌
- ・自己免疫疾患
- ・感染症
- ・老化性疾患

■詳細

図1: ユビキチン化蛋白質凝集体が関与する疾患

・ユビキチン化蛋白質の凝集体は様々な疾患に関与する(図1)。例えば、パーキンソン病である。パーキンソン病は、運動障害を主体として、認知症も併発する、進行性で、難治性の神経変性疾患である。 α -シヌクレインはパーキンソン病の主たる原因蛋白質である。ユビキチン化した α -シヌクレインのオリゴマー(多量体)が神経細胞を傷害し、パーキンソン病を発症させる。

・私たちは、 α -シヌクレインの神経毒性を制御する3つの蛋白質を同定した(図2)。USP10とp62は、ユビキチン化した α -シヌクレインのオリゴマーを、大きな凝集体(アグリソーム)に取り込ませ、その毒性を低下させた。一方で、G3BP1は、ユビキチン化 α -シヌクレインの分解を促進し、オリゴマーの形成を抑制した。興味深いことに、これら3分子は、アルツハイマー病においても同様の役割を果たすことが示唆された。本研究では、これら3分子を標的とした神経変性疾患に共通な治療薬の開発を行う。

○競合研究に対する優位性

USP10とG3BP1が神経変性疾患に関与することについては、我々のグループが最初に報告した。情報および材料の蓄積がある。

○想定される実施例、応用例

パーキンソン病、アルツハイマー病などの神経変性疾患、癌、自己免疫疾患、老化性疾患、感染症の治療薬と予防薬の開発。

○今後の課題、展望

治療薬のスクリーニング系の確立および薬剤スクリーニング。

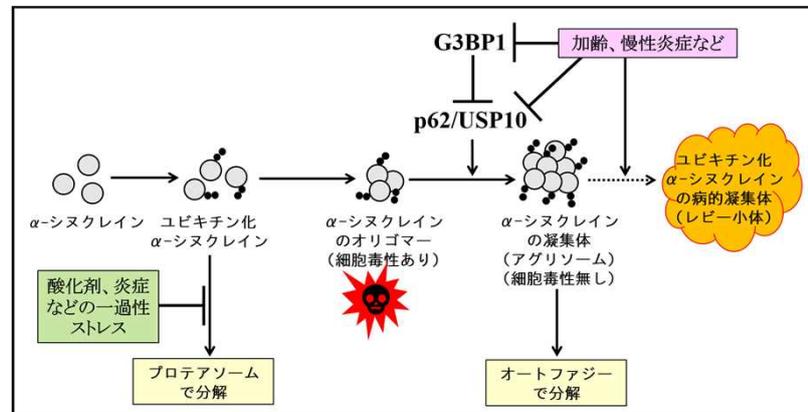


図2: α -シヌクレインの細胞毒性の制御機構

■応用を期待する分野

・神経変性疾患、癌、自己免疫疾患、老化性疾患、感染症。