

タンパク質・RNA 凝集を標的とした神経変性疾患治療法開発

医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

教授 永井 義隆



▶ 特徴・独自性

多くの神経変性疾患に共通する原因であるタンパク質およびRNAの凝集・蓄積を標的とした治療薬開発を目指した研究を進めている。

①治療シーズ

- ポリグルタミン病 (PolyQ 病) : 異常 PolyQ タンパク質の異常構造変移・凝集を抑制するペプチド QBP1 を開発。PolyQ 病モデル動物に対する治療効果を確認。

- PolyQ 病 : スクリーニングにより、異常 PolyQ タンパク質凝集阻害化合物 15 種を同定。そのうち既存薬 QAI1 はモデル動物に対して治療効果を確認し、臨床応用を目指している。他に 8 化合物はモデルショウジョウバエに対して治療効果を確認。また、うち 4 化合物は、in vitro 試験でアミロイドβ / タウ、αシヌクレインに対する凝集阻害活性も確認。

- 脊髄小脳失調症 31 型、筋萎縮性側索硬化症 : 異常リピート RNA に作用する治療候補分子を同定。

②技術シーズ

- タンパク質凝集及びタンパク質間の異常構造伝播を検出する in vitro 実験系を構築

- 神経変性疾患モデルショウジョウバエを多数樹立・保有。

- 血液脳関門透過性ペプチドを同定 (薬物の脳内送達キャリア分子としての可能性)。

▶ 社会実装と実用化への可能性

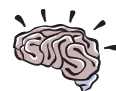
・ QAI1 は既存薬であり、投与濃度域での安全性を確認済み。PMDA との対面助言を終え、今後、医師主導治験を開始予定。

神経変性疾患に対する創薬開発 - タンパク質・RNAの凝集を抑制する -

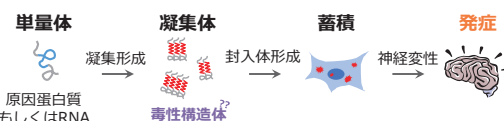
1. 対象疾患

神経変性疾患

アルツハイマー病 筋萎縮性側索硬化症
パーキンソン病 ポリグルタミン病 など

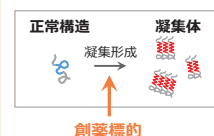


2. 発症機序



神経変性疾患に対する創薬開発 - タンパク質・RNAの凝集を抑制する -

3. 研究アプローチ



- タンパク質の凝集抑制
- 異常RNAの抑制
- 治療シーズ
- 凝集アッセイ系の開発
- 脳移行性キャリアの開発
- ショウジョウバエモデルの開発
- 技術シーズ

治療シーズ

- 凝集阻害ペプチド **Poly病**
- 凝集阻害低分子化合物 **Poly病 AD/PD?**
- 異常RNAの凝集抑制タンパク質 **SCA31**
- アンチセンス核酸 **ALS/FTD**
- 非典型翻訳抑制タンパク質 **ALS/FTD**

技術シーズ

- 凝集アッセイ系 **Poly病**
- 異常構造伝播を評価する方法 **Poly病**
- 脳移行性キャリアペプチド **脳疾患**
- 神経変性疾患ショウジョウバエ **> 100系統**

PolyQ: ポリグルタミン病 SCA31: 脊髄小脳失調症31型
AD: アルツハイマー病 ALS: 筋萎縮性側索硬化症
PD: パーキンソン病 FTD: 前頭側頭型認知症

特許 「脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) 治療剤」、「ALS の原因タンパク毒性を軽減する核酸」、「血液脳関門透過性ペプチド」、他

論文 Nagai Y., et al. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. Nat. Struct. Mol. Biol. 14 (4): 332-340, 2007 他

参考 URL <http://www2.med.osaka-u.ac.jp/neurother/>

キーワード 神経変性疾患、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン病、脊髄小脳変性症、タンパク質凝集、RNA 凝集、RAN 翻訳、エクソソーム、ショウジョウバエ