

パーキンソン病病態解析に基づく オートファジー調節化合物の開発

さいき しんじ
齊木 臣二

順天堂大学 医学研究科 神経学 准教授

Web page: <http://www.juntendo-neurology.com/pdf/saiki2015.pdf>

研究概要

パーキンソン病（以下PD）は有病率150人/10万人の我が国で2番目に多い神経変性疾患で、中脳黒質の進行性神経細胞死を特徴とする。PD病態では α -synucleinを含むレビー小体なる異常蛋白凝集物、ミトコンドリア機能異常が深く関与するため、それぞれオートファジー、ミトコンドリアオートファジー（以下マイトファジー）が重要な役割を果たすことが確立されつつあるものの、主病変の黒質神経細胞死におけるオートファジーの役割は不明である。また現在までL-dopa経口投与に代表される対症療法に限定され根本的治療法のないPDでは、疫学的/病理学的に間断なく進行するミトコンドリア機能不全状態の存在が示唆されるため、マイトファジー調節機構に立脚した新規治療法は、発症/進行予防による先制医療に繋がる可能性を秘める。本計画研究では(1)PINK1/parkin介在性マイトファジー特異的調節化合物の探索・同定、(2)オートリソソーム形成特異的に作用する化合物の薬効評価を行い、(3)PD患者血漿中代謝産物スクリーニングによるオートファジー調節化合物の同定を行い、(1)-(3)にて同定された候補化合物は(4)PD特異的iPS細胞由来神経細胞での標的・薬効評価を完遂することにより、複数モデルでのオートファジー分子機構に基づく臨床応用に繋がりうる化合物の特定を目指す。

代表論文

1. Korolchuk V*, Saiki S(*Joint first authors), Lichtenberg M, Siddiqi F, Roberts EA, Imarisio S, Jahreiss L, Sarkar S, Futter M, O’Kane CJ, Deretic V and Rubinsztein DC. Lysosomal positioning coordinates cellular nutrient responses. *Nat Cell Biol* 13: 453-60 (2011)
2. Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, Murata M, Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism. *Neurobiol Aging* 36:2004.e9-2004.e15 (2015).
3. Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. p150^{glued}-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLOS ONE* 9:e94645 (2014)

キーワード

Parkinson's disease
lysosome
dopaminergic neuron
mitophagy
autolysosome

induced pluripotent stem cell