

「パーキンソン病に対する新規作用機序に基づく治療薬の探索」

研究者名： 大村 友博
所属・役職： 旭川医科大学医学部・助教

共同研究者：なし

| | | |
|---------------|--------------|--------------------|
| 番号： T-1-46 | 研究分野 | 研究キーワード |
| | 神経化学 臨床薬学 | パーキンソン病 小胞体ストレス |

背景・目的

パーキンソン病は認知症に次いで患者数が多い神経変性疾患であるが、治療法はいずれも対症療法であり、根本的治療法はない。近年、小胞体ストレス関連ユビキチンリガーゼの機能欠失によって変性蛋白質が蓄積し、神経細胞が脱落することで神経変性疾患が起こることが報告されている。本研究ではユビキチンリガーゼ活性を上昇させることが、パーキンソン病治療の新たな治療法になるのではないかと考え、それら化合物を探索することを目的とした。

研究の成果

本研究において、抗てんかん薬 zonisamide がユビキチンリガーゼ HRD1 とその安定化因子 SEL1L の発現を誘導することが判明した。また、ユビキチンリガーゼ Parkin も誘導することが判明し、**zonisamide が HRD1-SEL1L 複合体や Parkin などの小胞体ストレス関連ユビキチンリガーゼを誘導することで細胞保護効果を示す**ことが示唆された。

一方で、Zonisamide は小胞体ストレスセンサー分子 CHOP や小胞体シャペロン Bip の誘導しないこと、さらに XBP1 の splicing も起こさないことから、zonisamide は小胞体ストレスを起こさず、小胞体ストレス関連ユビキチンリガーゼだけを誘導することが示唆された。

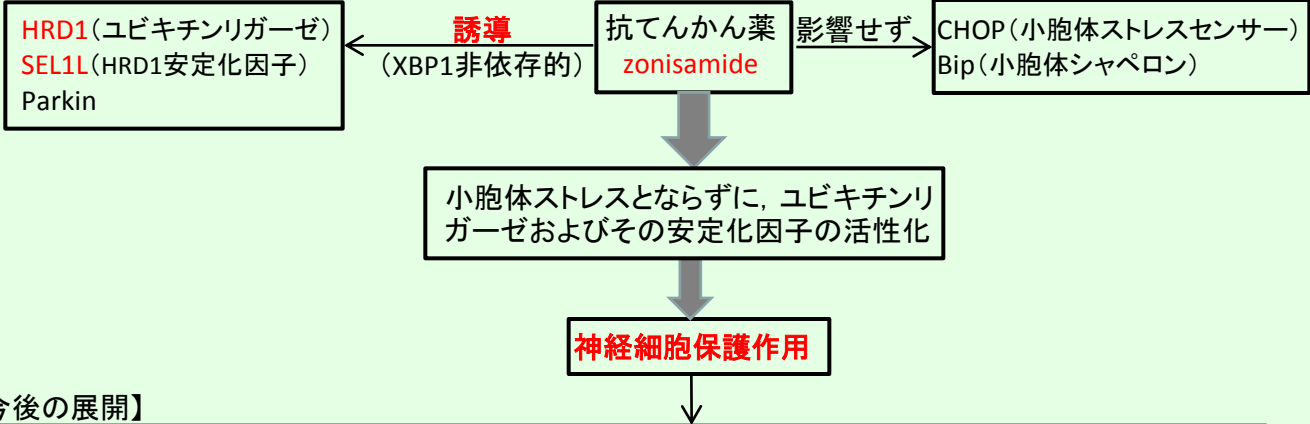
zonisamide は 2009 年パーキンソン病への適応が認められたが、作用機序はいまだ不明である。本研究により、前述の作用機序によって抗パーキンソン病効果を示すことが示唆された。

将来展望

近年、小胞体ストレスとの関連が示唆されるアルツハイマー病においても、脳内 HRD1 の発現量が減少していることが報告されている。よって **zonisamide はパーキンソン病だけでなくアルツハイマー病の治療薬にもなり得る可能性が示唆**され、現在アルツハイマー病モデルでその効果を実証できないか検討中である。一方、Zonisamide と同じ抗てんかん薬の一つが HRD1 を誘導する可能性が判明し、現在予備実験を検討中である。

既存薬物の新たな作用機序に基づく治療の可能性を本研究で見出した。本成果をさらに発展させ、ユビキチンリガーゼの活性化に基づくパーキンソン病治療薬の創製について検討していきたい。

図. 本研究成果と今後の展開



【今後の展開】

- zonisamide が、小胞体ストレスと関連する他の神経変性疾患の治療薬となり得る可能性を示唆。
- 別の抗てんかん薬が HRD1 分子を活性化する可能性があり、抗 Parkinson 病作用を示す可能性を示唆。