

パーキンソン病薬治療探索研究・オートファジー関連研究

井本正哉、笹澤有紀子

I. メンバー（令和6年6月現在）

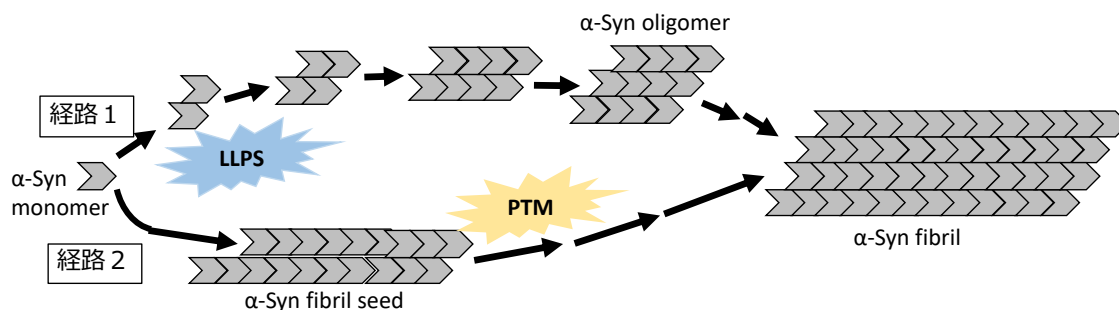
特任教授	井本 正哉
准教授	笹澤 有紀子
特任助教	北川 光洋
博士課程4年	武井 智輝
博士課程2年	清水 俊平
博士課程2年	許 朗寧
博士課程1年	大竹 悠介
技術員	茂木 浩子
技術員	相馬 早苗
技術員	鍋田 友紀子

II. 主な研究テーマ

当グループではパーキンソン病(PD)の画期的な治療薬の開発とその作用機構解析、およびケミカルバイオロジーの基づくPDの発症機構解析研究を行なっています。

1. α -シヌクレイン凝集機構の解析と α -シヌクレイン凝集阻害剤の開発（井本正哉、北川光洋、武井智輝、大竹悠介、茂木浩子、鍋田友紀子）

PD患者脳では α -シヌクレイン(α -Syn)フィブリルを主要成分とするレヴィ小体が観察されますが、 α -Synフィブリル形成の制御機構は不明なことが多く、現在、その制御機構解析研究は創薬研究としても注目されています。これまでに知られている α -Synフィブリル形成経路として2つの経路があり、私たちはそれぞれの経路について以下のような研究を行っています。



経路1： α -Synモノマーが重合して核を形成し、その核を中心に次第に重合度が高くなることで α -Synフィブリルが形成される経路です。この経路では α -Synモノマーが重合して核を形成するステップが律速段階であり、この核形成を促進する細胞内イベントとして α -

Syn の液-液相分離(LLPS: Liquid-liquid Phase Separation)が関与していると報告されています。一方でこの、 α -Syn の LLPS は通常の条件では非常に起こりにくいことも知られていますが、我々はある細胞内タンパク質による LLPS が α -Syn の核形成を促進していることを発見し、さらにその細胞内タンパク質の LLPS を制御する化合物を見出しています。そこで、この化合物を用いた α -Syn フィブリル形成の制御機構解析と PD 治療薬への応用を研究しています。

経路2：経路1で形成された小さな α -Syn フィブリルは細胞外に放出されたのちに近傍の細胞内に伝播し、それがシードとなってそこに α -Syn モノマーが取り込まれ、大きな α -Syn フィブリルが形成される経路です。近年、この α -Syn フィブリルの形成過程で、 α -Syn が様々な翻訳後修飾(PTM: Post-translational Modification)を受けることが注目を集めていますが、どの PTM がどのように α -Syn フィブリル形成に関わっているかはわかっていません。そこで我々は、まず、この経路2による α -Syn フィブリル化を阻害する化合物を探索し、目的の阻害剤を取得しました。この阻害剤は直接 α -Syn に作用することなく α -Syn フィブリル化を阻害することを明らかにしましたので、この阻害剤の PD 治療薬としての薬理活性を評価するとともに、この化合物を用いて、 α -Syn フィブリル化に関わる PTM の解析を行っています。

2. 脂肪滴形成過程の理解 (笹澤有紀子、相馬早苗)

脂肪滴は中性脂肪を貯蓄するオルガネラで、細胞内の「エネルギーの貯蔵庫」として機能します。それだけでなく、ニューロンにおいて過剰に生産された過酸化脂質はアストロサイトに移動し、脂肪滴に蓄積され最終的に分解されることで神経細胞系の恒常性が維持されること(*Cell*, 2019)や、脂肪滴に不良タンパク質が一時的に蓄積し、脂肪滴分解がタンパク質品質管理に貢献すること(*Dev Cell*, 2018)などが示され、脂肪滴代謝異常は神経変性疾患に関与することが示唆されています。一方、脂肪滴膜がタンパク質凝集の「場」となることも示唆されており(*Nat Chem Biol*, 2015) 実際の病態への寄与は不明です。

そこで、我々が新たに発見した「脂肪滴を除去する化合物」の作用機序を解明することで、脂肪滴形成メカニズムの詳細を明らかにすると同時に、化合物の PD モデルでの薬理活性とを比較することで脂肪滴と PD との関連を明らかにしていきたいと考えています。

3. PD におけるリソソーム輸送の破綻 (笹澤有紀子、清水俊平、許朗寧)

リソソームはタンパク質分解を担うオルガネラであり、タンパク質分解機構の一つであるオートファジーで重要な役割を果たします。当グループでは齊木臣二博士(現筑波大学教授)と共に、2016年よりリソソームの細胞内局在がオートファジーの効率に影響を与えることに注目し、リソソーム輸送の機構解明を行なってきました。これまでに、PD 患者では酸化ストレスの元となるアクロレインが増加すること、細胞ではリソソームを細胞中心部に集めオートファジーを加速させることで、そのストレスから細胞を防御していることを見出

してきました(*EMBO J*, 2022)。

近年リソソーム輸送に必要な因子が次々と同定されていますが、私たちはストレスによりそれらの因子が使い分けられていることに注目し、その詳細を同定しようとしています。また、それらの因子の変異がPD患者で多く見られることを明らかにしており、PD発症とリソソーム輸送の破綻との関連を調べています。

III. 大学院生募集

当グループでは、高い志を持った大学院生(修士課程、博士課程)学生を募集しています。理工系・薬学系など医学部以外の出身者も歓迎いたします。興味のある方は、下記までご連絡ください。

井本正哉：m.imoto.xz(at)juntendo.ac.jp、笹澤有紀子：y-yoshikawa(at)juntendo.ac.jp
(at)を@に置き換えてください

IV. 主たる競争的研究資金(2020-2024)

井本正哉： AMED 「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 分担
(2023-2025) (代表：赤松和土教授)

笹澤有紀子： 科研費 基盤研究(C)、代表 (2024-2026)

笹澤有紀子： 科研費 国際先導研究、分担 (2023-2029) (代表：小松雅明教授)

北川光洋： 科研費 基盤研究(C)、代表 (2023-2025)

笹澤有紀子： 加藤記念バイオサイエンス振興財団 第35回加藤記念研究助成 (2024)

笹澤有紀子： 武田科学振興財団 医学系研究助成 (2023)

井本正哉： 科研費 基盤研究(B)、分担 (2022-2024) (代表：斉木臣二教授)

井本正哉： 科研費 基盤研究(B)、代表 (2021-2023)

井本正哉： 科研費 基盤研究(A)、分担(2021-2023) (代表:服部信孝教授)

笹澤有紀子： 科研費 基盤研究(C)、代表 (2021-2023)

笹澤有紀子： 科研費 新学術領域公募研究、代表(2020-2021)

笹澤有紀子： 内藤記念科学振興財団 内藤記念女性研究者研究助成金 (2020-2022)