

# 神経細胞内リボソーム機能改善による筋萎縮性側索硬化症治療薬の創出

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

教授 長野 清一

プロジェクト概要

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動神経の障害により全身の筋力低下や筋肉のやせ(萎縮)を起こす神経疾患であり、現在の上市薬の効果は限定的であり、より根本的な治療薬の開発が切望されている。

大部分のALS例ではTDP-43と呼ばれるタンパク質が病変部位の神経細胞内を中心に異常にたまっている(沈着している)ことが分かっており、TDP-43が持つ細胞機能の何らかの変化がこれらの疾患の発症に深く関わっていることが考えられる。

TDP-43は、細胞の中にある遺伝子から種々のタンパク質を作るときに必要な鋳型であるメッセンジャーRNA(mRNA)と結合する性質を持っている。我々は神経細胞の特異的な構造である神経突起、特に長い神経突起である軸索に着目し、TDP-43により軸索へ輸送される重要なmRNAとして複数のリボソームタンパク質をコードするmRNA(リボソームタンパク質mRNA)を同定した。リボソームタンパク質は、細胞内ですべてのタンパク質の合成に関わる装置であるリボソームを形作る骨格となっている。神経細胞内でTDP-43がうまく働かないと、軸索へ運ばれるリボソームタンパク質mRNAが減少し、そこでのリボソームによるタンパク質合成機能が低下して軸索の障害、ひいては神経細胞の障害が起こることが考えられた(図1)。

培養神経細胞でTDP-43を減少させると軸索の伸長が悪くなるが、その際同時にいくつかのリボソームタンパク質を過剰に発現させると軸索の伸長が改善することが確認された(図2)。このことはリボソームタンパク質をターゲットとする創薬により、ALSの新たな治療法を開発できる可能性を示唆している。

そこで本プロジェクトでは、リボソームタンパク質やその関連タンパク質の発現を上昇させる低分子化合物やウイルスベクターの探索を行い、そのALSモデル動物への投与による病態抑制効果を確認し、リボソームの機能改善による新たなALSの治療薬の開発を行う。

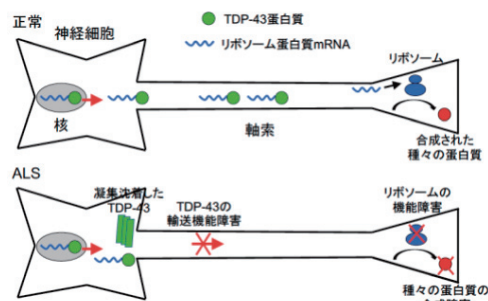


図1. TDP-43異常凝集に伴うALS病態モデル

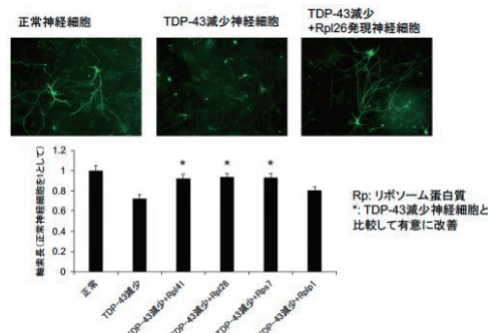


図2. TDP-43減少神経細胞でみられる軸索伸長障害に対するリボソームタンパク質の改善効果

特許出願：特願2016-087320

TDP-43プロテノパチー治療用組成物

## Development of therapeutic agents for amyotrophic lateral sclerosis by improving ribosome function

Principal Investigator

Department of Neurotherapeutics, Graduate School of Medicine, Osaka University

Professor Seiichi NAGANO

Project Outline

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurological disorder that causes systemic muscle weakness and muscle thinning (atrophy) due to disorders of motor neurons. The effects of current marketing drugs are limited, and the development of more radical therapeutic agents is eagerly desired. In most ALS cases, it is known that a protein called TDP-43 is abnormally accumulated (deposited) mainly in the neurons at the lesion site, and some changes in the cell function of TDP-43 are indicated. It is considered that they are deeply involved in the onset of the disease. TDP-43 has the property of binding to messenger RNA (mRNA), which is a template required to make various proteins from genes in cells. Focusing on neurites, which are specific structures of neurons, especially axons, which are long neurites, we focus on mRNAs that encode multiple ribosomal proteins we identified as important mRNAs transported to axons by TDP-43. Ribosomal proteins are the skeleton that forms the ribosome, the apparatus involved in the synthesis of all proteins in the cell. If TDP-43 does not work well in neurons, the amount of ribosome protein mRNA transported to axons decreases, and the protein synthesis function by ribosomes there decreases, resulting in axon damage and eventually neuronal damage (Fig. 1). Actually, we confirmed that reducing TDP-43 in cultured neurons worsens axon elongation, while at the same time overexpressing several ribosomal proteins improves axon elongation (Fig. 2). This suggests that drug discovery targeting ribosomal proteins may lead to the development of new therapies for ALS. Therefore, in this project, we search for small molecule compounds and viral vectors that increase the expression of ribosomal proteins and related proteins, confirm the disease suppression effect of their administration to ALS model animals, and develop a novel ALS treatment strategy by improving the function of ribosomes.

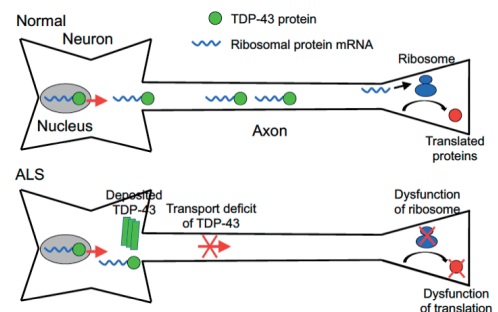


Fig. 1. Model of ALS pathogenesis by TDP-43 deposition

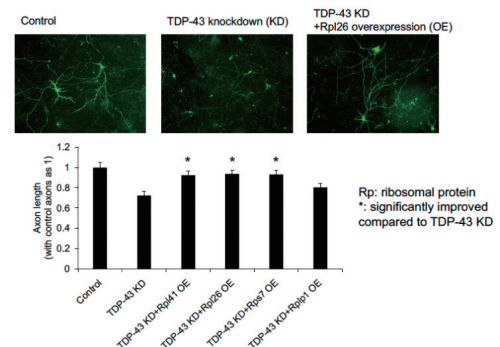


Fig. 2. Protective effects of Rp on axon outgrowth deficit by TDP-43 KD

Patent: Japanese Patent Application No. 2016-087320

TDP-43 Proteinopathy Therapeutic Composition