医薬品 ~難病~

神経変性疾患に関わるタンパク質リン酸化酵素の 阻害剤の開発とモデル動物での効果検討

プロジェクト 責 任 者 大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野

特任助教 石谷 閑

プロジェクト概要

ポリグルタミン病は、球脊髄性筋萎縮症や脊髄小脳変性 症、ハンチントン病を代表とする遺伝性の神経変性疾患で ある。ポリグルタミン病では、原因遺伝子中でグルタミンを コードするCAG配列の反復回数が異常に増加しており、そ の結果として異常に長いポリグルタミン配列を持つタンパク 質が発現し、これが加齢とともに神経細胞に蓄積して変性 を導く。いずれのタイプのポリグルタミン病も重篤な障害を 引き起こし、発症から10年ほどで自立生活が不能になるが、 現在のポリグルタミン病治療は、抗精神病薬による運動症 状や神経症状の改善や、神経系の活性化薬による失調症 状の改善、運動療法、生活指導、合併症治療といった対症 療法が一般的である。一方で、神経変性そのものを対象と した有効な原因療法の確立は進んでおらず、喫緊の課題と なっている。近年、異常ポリグルタミンタンパク質が神経変 性を導く機序の一端が明らかにされ、現在それらの知見を 基盤とした治療法開発が国内外で進められている。一部の 方法については既に臨床試験が開始されているが、現時 点では有効な治療効果は確認されていない。

本プロジェクトでは、異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化してその細胞毒性を促すタンパク質リン酸化酵素Xに注目し、その活性阻害を介して神経変性を阻止する薬剤を創出する。私たちが注目するリン酸化酵素Xは異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化して"直接的"に制御する。このため、本薬剤により治療戦略の幅を広げることが期待できる。

これまでに実施した大規模スクリーニングおよび構造展開により、私たちは強力かつ選択的なX阻害剤の作出に成功した。このX阻害剤は、細胞内におけるXタンパク質の基質リン酸化活性を阻害し、かつ細胞内における異常ポリグルタミンタンパク質の蓄積を阻害した。このことは、X阻害剤がポリグルタミン病の根本的治療薬となりうることを示す。

現在私たちは、ポリグルタミン病モデルマウスによるX阻害剤の治療効果の検証を行うとともに、医薬品としての物性改善のためにさらなる構造展開を行なっている。本プロジェクトが、ポリグルタミン病の有効な原因療法の開発につながることを期待している。



①<mark>球脊髄性筋萎縮症</mark>(SBMA): Androgen receptor(AR)

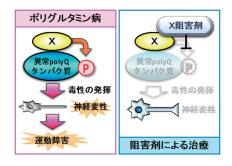
②<mark>遺伝性脊髄小脳変性症</mark>(SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 17):Ataxin(ATXN)など

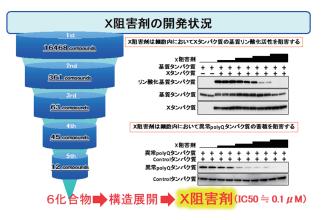
③<mark>ハンチントン病</mark>(HD): Huntingtin(HTT)

ポリグルタミン病の共通の特徴

(1) 進行が遅いが、発症から10年ほどで自立生活が不能になる。 (2) 治療法は対症療法が基本で、神経変性の進行を止める方法の 開発はあまり進んでいない。

ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発





対象疾患: ポリグルタミン病 特許情報: 特許出願予定

技術の特徴: ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発

市場性、開発における課題: ポリグルタミン病は遺伝性疾患であるが、現時点で対症療法しか存在しない。こ

の為、発症を未然に防いだり、症状の進行を抑制する根本的治療薬の開発が待たれている。

Drugs ~Intractable disease~

Development of inhibitors of protein phosphatases involved in neurodegenerative diseases and investigation of their effects in animal models

Principal Investigator The department of Biological Control, RIMD, Osaka University

Specially Appointed Assistant Professor Shizuka ISHITANI

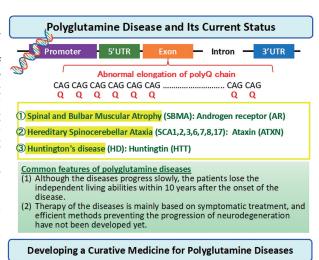
Project Outline

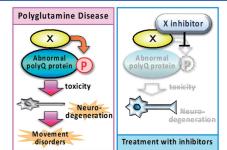
Polyglutamine disease is an inherited neurodegenerative disorder including SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy), Sca (Spinocerebellar ataxia), and Huntington's disease. In polyglutamine diseases, the number of repeats of the CAG sequence encoding glutamine is abnormally increased in the genes responsible for each disease, resulting in the expression of proteins with abnormally long polyglutamine sequences, which accumulate in neurons along aging and lead to degeneration. All types of polyglutamine disease cause severe disability, and independent living becomes impossible within 10 years after onset. However, current treatment of polyglutamine disease generally consists of symptomatic therapies such as improvement of motor and with neurological symptoms antipsychotic improvement of ataxic symptoms with drugs that activate the nervous system, exercise therapy, lifestyle guidance, and treatment of complications. On the other hand, the development of effective therapies targeting neurodegeneration itself has not progressed and remains as an urgent issue. In recent years, the mechanism by which abnormal polyglutamine proteins lead to neurodegeneration has been partially clarified, and the development of therapeutic methods based on these findings is gradually progressing both in Japan and overseas. Evaluation of some of these methods have already been initiated, but sufficient therapeutic effects have not been confirmed at this time.

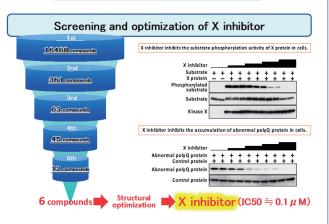
In this project, we will focus on protein kinase X, which phosphorylates abnormal polyglutamine proteins and promotes its cytotoxicity, and create a drug that prevents neurodegeneration through inhibition of its activity. Because kinase X "directly" regulates abnormal polyglutamine proteins, our approach is expected to broaden the range of therapeutic strategies.

Through our extensive screening and structural modification, we have succeeded in creating a potent and selective X inhibitor. The X inhibitor inhibited the substrate-phosphorylation activity of X protein and inhibited the accumulation of abnormal polyglutamine proteins in the cell. This indicates that the X inhibitor has the potential to be a fundamental therapeutic agent for polyglutamine disease.

We are currently testing the therapeutic efficacy of the X inhibitor in mouse models of polyglutamine diseases and further modifying its structure to improve its properties as a drug. We hope that this project will lead to the development of definitive therapies for polyglutamine disease.







Target disease: Polyglutamine disease Patent information: Under planning

Characteristics of the Technology: Development of a curative medicine for polyglutamine diseases

Marketability and challenges in development: Polyglutamine disease is a genetic disorder, for which only symptomatic treatment currently exists. Therefore, it is expected to develop a curative medicine that prevents the onset of the disease or suppresses the progression of symptoms.