



## DNW-16009 の概要

課題番号 : DNW-16009

課題名 : パーキンソン病治療薬シードの探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

井本 正哉 (学校法人慶應義塾慶應義塾大学理工学部)

課題番号 DNW-16009 では、 $\alpha$ -synuclein の凝集を阻害する化合物 X の作用機序に基づく新たなパーキンソン病治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

PI が見出した化合物 X は、パーキンソン病患者の脳内に蓄積するレビー小体の主要構成成分である  $\alpha$ -synuclein の凝集を阻害する。その際に化合物 X が結合するタンパク質 Y を新たなパーキンソン病治療薬の創出標的とする。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

脳内で  $\alpha$ -synuclein の凝集を阻害、又は凝集した  $\alpha$ -synuclein を除去することにより、パーキンソン病の予防・治療・進行抑制に有効な経口投与可能な低分子化合物。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

1) PI らはパーキンソン病細胞モデルにおいて  $\alpha$ -synuclein 凝集体を除去し、且つ神経細胞死を抑制する化合物 X を見出した。現在のところ詳細な作用メカニズムは不明であるが、化合物 X の作用機序として細胞内タンパク質分解機構であるオートファジーを促進することが示唆された。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1) 化合物 X が  $\alpha$ -synuclein の凝集を阻害する際に、化合物 X の標的タンパク質 Y のどの領域に結合するかを明らかにするため、タンパク質 Y の欠損変異体を作製し化合物 X との結合を評価した結果、化合物 X はタンパク質 Y の複数のドメインと結合することが明らかになった。

- 創薬に向けたアプローチ：
  - 1) 化合物 X と結合する際のタンパク質 Y の細胞内挙動の変化を解析することにより、創薬ターゲットとしてのタンパク質 Y のオートファジー促進機能を検証する。
  - 2) 化合物 X によるタンパク質 Y の機能的変化を明らかにし、その知見を基に化合物のスクリーニング系構築を行う。
  - 3) スクリーニングによって得られた化合物の高次評価を行うための *in vitro* 及び *in vivo* 高次評価系の構築を行う。
  
- 知財対応：

出願済みの特許はない。
  
- 最終目標：

リード候補化合物又はリード化合物の取得  
ツール化合物及び有望化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。