



## DNW-20011 の概要

課題番号 : DNW-20011

課題名 : アグリファジー促進による凝集性タンパク質の分解促進メカニズムの検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

松本 弦 (国立大学法人長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

課題番号 DNW-20011 では、アグリファジー促進化合物による、新規の作用機序による神経変性疾患治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :
  - p62 リン酸化促進を伴うアグリファジーの亢進により神経細胞内のタンパク質凝集の分解を促進させることで、神経細胞死を抑制し、タウオパチーの進行を遅らせる。
- ターゲットプロダクトプロファイル :
  - タウオパチー患者を対象とし、アグリファジー促進によるタウ凝集体形成抑制による疾患の根本治療となる経口低分子薬剤。
- 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らにより明らかにされている。
  - 1) p62 の S403 リン酸化により、ユビキチン化されたタンパク質凝集体がオートファゴソームに効率よく取り込まれることを見出している。
  - 2) 培養細胞において S403 リン酸化 p62 を増加させる化合物 X を同定している。
  - 3) 細胞間伝播能をもつ線維化タウを恒常的に維持する細胞株 (タウ凝集細胞株) を樹立している。
  - 4) 上記タウ凝集細胞株を化合物 X で処理すると、細胞内タウ凝集体を減少させることを見出している。
- 最終目標 :
  - 化合物 X の標的分子を同定することで、アグリファジー促進の作用機序を明確にす

る。また、アグリファジー促進を定量的に評価するスクリーニング系を構築する。

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。