



DNW-22001 の概要

課題名 : 新規オートファジーの活性化によるポリグルタミン病薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

清水 重臣 (国立大学法人東京科学大学総合研究院)

ステージ : スクリーニング

【標的疾患】

ポリグルタミン病

【創薬標的】

標的分子 X

【創薬コンセプト】

Atg5/Atg7 非依存的新規オートファジーを活性化し、神経細胞内でのポリグルタミンタンパク質の蓄積を抑制し、病態の発症を遅延する、又は症状を緩和する。

【モデルティの設定】

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 らにより明らかにされている。

- 1) オートファジーの実行には、Atg5 や Atg7 等の分子が必要不可欠であると考えられてきた。PI は、これらの分子を全く必要としない新しいタイプのオートファジー (新規オートファジー) を発見した。すべての細胞が、従来の Atg5/Atg7 依存型オートファジーと新規オートファジーの 2 系統のオートファジー機能を有していることを確認している。

以下のことが創薬プースター支援 (DNW-18003) により明らかにされている。

- 1) 小規模ライブラリースクリーニング (細胞を用いた評価系) を実施し、ヒット化合物を取得している。
- 2) ヒット化合物の標的分子を同定し、新規オートファジー活性メカニズムを解明している。
- 3) 標的分子に対するセルフリーでの評価系を構築している。

【科学的、技術的な優位性】

新規オートファジーは PI が発見した全く新しいオートファジーであり、神経細胞内の不良タンパク質等を分解することによって、神経細胞の恒常性維持に関わっていることが科学的に証明されている(Nature Communications 11, 5311 2020)。現在、世界レベルでその解析が進みつつあるが、PI の研究（特に、脳疾患に関する研究）は世界に先駆けており、独創的かつ革新的である。

【支援ステージにおける目標】

ポリグルタミン病モデルマウスにおける行動異常と病理変化に対する改善効果を検証できる化合物を取得し、創薬コンセプト検証を完了する。

【関連特許】

無し

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。