

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：プリオノイド蛋白質の凝集・伝播を標的とした神経コンフォメーション病の治療法開発
2. 研究開発代表者：永井義隆（国立大学法人大阪大学医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座）
3. 研究開発の成果

本研究では、ポリグルタミン（PolyQ）病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病（PD）などの神経コンフォメーション病に共通する疾患横断的な視点から、プリオノイド蛋白質の凝集・伝播を標的とした分子標的治療薬、またその薬効評価のための疾患バイオマーカーを開発することを目的として、今年度は以下の研究を行った。

### 1) プリオノイド蛋白質の凝集阻害

プリオノイド阻害ペプチド QBP1 が PolyQ 病のみならず TDP-43 発現 ALS モデルショウジョウバエにも有効であることを明らかにした。また、FDA 認可化合物ライブラリーからの 1 次スクリーニングを行い、新規の PolyQ 凝集阻害化合物を同定した。また、PolyQ 病モデル線虫を用いた 2 次スクリーニングから、*in vivo* での有効性を認める PolyQ 凝集阻害化合物を同定した。

### 2) プリオノイド蛋白質の伝播阻害

分子シャペロン Hsp70、Hsp40 がエクソソーム経路分泌を介する細胞間伝播により、非細胞自律的に PolyQ 神経変性を抑制することを明らかにした。また、セルトラリン以外の SSRI（フルボキサミン、パロキセチン）も線維化  $\alpha$  シヌクレインの細胞内取り込みを抑制することを確認した。一方、ホルマリン固定病理標本からの高感度 mRNA 定量法を確立した。

### 3) 疾患バイオマーカーの開発

PolyQ 病モデルトランスジェニックマウスにおける運動障害、PolyQ 封入体などの病態を明らかにし、血液中エクソソームの精製方法を検討中である。 $\alpha$  Syn オリゴマー特異抗体を用いた PD 患者 CSF 中の  $\alpha$  Syn オリゴマーの ELISA アッセイ系を構築した。また PMCA 法を応用して、高感度  $\alpha$  Syn オリゴマー検出・定量系を開発中である。

### 4. その他