

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実用化事業
(英語) Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病治療を可能とする iPS 創薬研究
(英語) Research on drug discovery for Parkinson's disease

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学大学院医学研究科臨床神経学教授高橋良輔
所属 役職 氏名： (英語) Professor Ryosuke Takahashi, Kyoto University

実施期間： 平成 26年 12月 3日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ パーキンソン病は高齢者に多い難治性神経疾患で、中脳黒質ドパミンニューロンを中心とする多系統の神経系の変性により、進行性の運動障害、精神症状、自律神経症状などを呈する。パーキンソン病の治療として、レボドパ投与などドパミン補充療法などが実施されているが、長期的な改善は難しい状況である。本研究の目的は、京都大学で見出された神経細胞の再生を促進する新規低分子化合物のパーキンソン病に対する薬効を、パーキンソン病動物モデルやヒトiPS細胞を用いて検討し、パーキンソン病の根治治療が可能な革新的再生治療薬を開発することである。また我々はiPS細胞の増殖・分化の制御や癌化阻止能を有する新規低分子化合物も見出しており、これらの化合物の再生医療分野での有用性について検討した。
- ・ 高橋良輔教授 (京都大学 大学院医学研究科) 統括の元、細谷孝充教授 (東京医科歯科大学 生体

材料工学研究所)らが合成した化合物群の中から、萩原正敏教授(京都大学 大学院医学研究科)らが神経幹細胞の増殖を指標にスクリーニングを行い、候補化合物を得た。候補化合物評価にあたり、高橋良輔教授、堀修教授(金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科)は *in vivo* パーキンソン病モデルを、高橋淳教授(京都大学 iPS 細胞研究所)は iPS 細胞移植モデルを担当した。萩原正敏教授は化合物の体内動態最適化、作用機序解析を担当し、細谷孝充教授はバックアップ化合物の合成展開を担当した。本事業によりパーキンソン病治療への適用可能と思われる候補化合物の取得に成功した。

Parkinson's disease (PD) is a long-term degenerative disorder of the central nervous system with progressive impairment of the motor system, psychiatric and autonomic symptoms. Although the dopamine replacement therapy has been tried, there is no cure for PD in terms of long-term improvement. The goal of our research is to evaluate our compounds in PD disease models and iPS cells and to optimize them for the drug development of PD. We performed the screening and succeeded to obtain candidate compounds that rescued the loss of dopaminergic cells in disease models and improved the implantation of iPSC-derived dopaminergic cells. Thus our research successfully identified promising seeds for PD treatment.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 3 件、国際誌 15 件)

【国内誌 3 件】

1. 萩原正敏 「HPV に対する抗ウイルス薬の開発」医学のあゆみ 258 巻 2 号 2016 年
2. 大江賢治、萩原正敏 「家族性自律神経失調症の治療薬候補」医学のあゆみ 257 巻 4 号 2016 年
3. 萩原正敏 「ケミカルバイオロジーから創薬へ」現代化学 541 号 2016 年

【国際誌 15 件】

1. Yoshikawa A, Kamide T, Hashida K, Ta HM, Inahata Y, Takarada-Iemata M, Hattori T, Mori K, Takahashi R, Matsuyama T, Hayashi Y, Kitao Y, Hori O. "Deletion of Atf6a impairs astroglial activation and enhances neuronal death following brain ischemia in mice." Journal of Neurochemistry, 2015 Feb, 132(3):342-53
2. Samata B, Kikuchi T, Miyawaki Y, Morizane A, Mashimo T, Nakagawa M, Okita K, Takahashi J "X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) rats for xeno-transplantation and behavioral evaluation" J Neurosci Methods, 2015 Mar, 243:68-77
3. Uemura N, Koike M, Ansai S, Kinoshita M, Ishikawa-Fujiwara T, Matsui H, Naruse K, Sakamoto N, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Yamakado H, Takahashi R, "Viable neuronopathic Gaucher disease model in Medaka (*Oryzias latipes*) displays axonal accumulation of alpha-synuclein." PLoS Genetics, 2015 Apr, 11(4):e1005065
4. Kitao Y, Ageta-Ishihara N, Takahashi R, Kinoshita M, Hori O. "Transgenic supplementation of SIRT1 fails to alleviate acute loss of nigrostriatal dopamine neurons and gliosis in a

- mouse model of MPTP-induced parkinsonism.” *F1000Research*, 2015 May, 4:130
5. Nishimura K, Murayama S, Takahashi J.” Identification of Neurexophilin 3 as a Novel Supportive Factor for Survival of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Dopaminergic Progenitors” *Stem Cells Translational Medicine*, 2015 Aug, 4(8):932-44
 6. Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Asano T, Yoshimi K, Zhang CL, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N, Takahashi R.” The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway.” *PLoS Genetics* 2015 Sep, 11 (9):e1005503
 7. Kezuka D, Takarada-Iemata M, Hattori T, Mori K, Takahashi R, Kitao Y, Hori O.” Deletion of *Atf6a* enhances kainate-induced neuronal death in mice.” *Neurochemistry International* 2015 Dec, 92:67-74
 8. Manh Le T, Hashida K, Minh Ta H, Takarada-Iemata M, Kokame K, Kitao K and Hori O.” Deletion of *Herpud1* enhances heme oxygenase-1 expression in a mouse model of Parkinson's Disease.” *Parkinson's Disease*, 2016 Feb, 2016:6163934
 9. Kii I, Sumida Y, Goto T, Sonamoto R, Okuno Y, Yoshida S, Kato-Sumida T, Koike Y, Abe M, Nonaka Y, Ikura T, Ito N, Shibuya H, Hosoya T, and Hagiwara M. “Selective inhibition of the kinase *DYRK1A* by targeting its folding process.” *Nature Communications*. 2016, April, 7:11391.
 10. Kawamoto Y, Ayaki T, Urushitani M, Ito H, Takahashi R. ”Activated caspase-9 immunoreactivity in glial and neuronal cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy.” *Neurosci Lett*. 2016 Aug 15;628:207-12.
 11. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. “Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation.” *Antiviral Res*. 2016, Sep, 133:156-64.
 12. Ta HM, Le TM, Ishii H, Takarada-Iemata M, Hattori T, Hashida K, Yamamoto Y, Mori K, Takahashi R, Kitao Y, Hori O. “*Atf6a* deficiency suppresses microglial activation and ameliorates pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis.” *J Neurochem*. 2016 Dec, 139(6):1124-1137
 13. Nguyen BN, Okuno Y, Ajiro M, Iida K, Denawa M, Yamamoto M, Sakamoto N, Kagechika H, Hagiwara M. “Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of *GI-GPx* expression.” *J Med Virol*. 2016 Dec 6. doi: 10.1002/jmv.24739.
 14. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Nakagawa M, Yamakado H, Inoue H, Takahashi R, Takahashi J. “Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains.” *J Neurosci Res*. 2017 Feb 24. doi: 10.1002/jnr.24014.
 15. Hattori T, Kaji M, Ishii H, Jureepon R, Takarada-Iemata M, Minh Ta H, Manh Le T, Konno A, Hirai H, Shiraishi Y, Ozaki N, Yamamoto Y, Okamoto H, Yokoyama S, Higashida H, Kitao Y, Hori O. “*CD38* positively regulates postnatal development of astrocytes cell-autonomously and oligodendrocytes non-cell-autonomously.” *Glia* 2017, Mar, doi:10.1002/glia.23139

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【国内学会】

1. 「トランスクリプトーム創薬による難病の革新的治療薬開発」、口頭、萩原正敏、第 29 回日本医学会総会 2015 関西、2015/4/11、国内
2. 「メダカのパーキンソン病モデル」口頭、高橋良輔、第 24 回日本 Cell Death 学会学術集会、2015/7/12、国内
3. セレンディピティーを最大化するアカデミア創薬の試み」、萩原正敏、「京都大学臨床研究総合センター研究セミナー、2015/6/17、国内
4. 「不治の難病に挑むトランスクリプトーム創薬」、口頭、萩原正敏、第 42 回日本毒性学会学術年会、2015/7/1、国内
5. 「iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて」口頭、高橋淳、第 18 回日本臨床神経外科学会、2015 年 7 月、国内
6. 「Identification of DYRK1A as a potential target to ameliorate the impaired neurogenesis in a Down Syndrome Model」、口頭、Akiko Kobayashi and Masatoshi Hagiwara, The 38th Annual meeting of the Japan Neuroscience Society、2015/7、国内
7. 「Gaucher disease model in medaka displays axonal accumulation of alpha-synuclein」口頭、上村紀仁、第 58 回日本神経化学大会、2015/9、国内
8. 「Medaka fish model of Parkinson's disease」口頭、高橋淳、日本脳神経外科学会第 74 回学術総会、2015 年 10 月、国内
9. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” Masatoshi Hagiwara, 口頭、Top Global University Japan, 1st Joint Symposium of International Partners. 2015/10/2, 国内
10. 「iPS 細胞と神経疾患治療」口頭、高橋淳、第 33 回日本神経治療学会総会、2015 年 11 月、国内
11. 「Viable neuronopathic Gaucher disease model in medaka (*Oryzias latipes*) displays axonal accumulation of alpha-synuclein」口頭、上村紀仁、BMB2015, 2015 年 12 月、国内
12. 「小胞体ストレス応答による生体内恒常性維持: 臓器関連の新展開」口頭、堀修、BMB2015, 2015 年 12 月、国内
13. 「Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ」、口頭、萩原正敏、第 105 回病理学会総会、2016/5/13、国内
14. 「Drug Discovery in Academia –from the drug screening to the clinical trial-」、口頭、萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会（日豪合同ケミカルバイオロジーシンポジウム）、2016/6/16、国内
15. 「タウ蛋白質分解誘導によるタウオパウチー治療を目指した新規化合物の発見」ポスター、豊本雅靖、笹ヶ迫智紀、喜井勲、小池悠華、林佳子、石田憲太郎、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会 2016/6/17、国内
16. 「ハイコンテツ細胞イメージ装置を用いたハンチントン凝集体調節薬の探索」ポスター、奥野友紀子、及川奈緒子、萩原正敏 日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会 2016/6/17、国内
17. “Challenges to cure genetic diseases with splicing modulating chemical compounds.” 口頭、

Masatoshi Hagiwara, RNA2016 The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society. Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan, June 29, 2016.

18. 「ダウン症モデルでの神経新生の低下を改善する DYRK1A 阻害剤の創薬」口頭、小林亜希子、喜井勲、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、2016/6/16 国内
19. 「トランスクリプトーム創薬の実現に向けて」、口頭、萩原正敏、第 43 回日本毒性学会学術年会、2016/7/1、国内
20. 「エクソンスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療」、口頭、萩原正敏、第 89 回日本生化学会大会、2016/9/25、国内
21. 「タウ蛋白質分解誘導による認知症治療を目指した新規化合物の発見」ポスター、豊本雅靖、笹ヶ迫智紀、喜井勲、小池悠華、林佳子、石田憲太郎、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、第 89 回日本生化学会大会、2016/9/27、国内
22. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” 口頭、Masatoshi Hagiwara, XIV International Congress of Toxicology 2016/10/3. 海外
23. “Development of an anti-virus drug targeting a host factory required for viral proliferation.” 口頭、Masatoshi Hagiwara, International Chemical Biology Society 2016, 2016/10/24、海外
24. 「低分子化合物による再生医療の実現」口頭、萩原正敏、分子生物学会、横浜、2016/12/1
25. 「RNA スプライシングを操作すれば遺伝情報の異常を是正できるか？」、口頭、萩原正敏、生理化学ユニットシンポジウム、2016/12/22、国内
26. 「京都大学におけるアカデミア創薬の試み」、口頭、萩原正敏、公益社団法人 先端医療振興財団での講演会、2017/1/10、国内
27. “RBM24 is a tissue-specific cryptic enhancer of the IKBKAP gene in familial dysautonomia” 口頭、Masatoshi Hagiwara and Kenji Ohe, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, 2017/3/7、海外
28. 「基礎研究から医師主導治験に至るワンストップ創薬」、口頭、萩原正敏、第 90 回日本薬理学会年会、2017/3/15、国内
29. “Repression of DYRK1A restores impaired cortical development and abnormal learning behavior of Down syndrome mice ” 口頭、Akiko Kobayashi, Takamitsu Hosoya and Masatoshi Hagiwara, Dyrk1A Conference, 2017/3/29、海外
30. “Development of inhibitors of CDK9, CLK1, DYRK1A, and their clinical application” 口頭、Masatoshi Hagiwara, Dyrk1A Conference, 2017/3/30、海外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「幸運の女神に後髪なし～難病に対する治療薬開発について～」萩原正敏、学校法人暁中学・高等学校 「第 3 回キャリア教育講演会」、2015/6/17、国内
2. 「パーキンソン病をモデルする」上村紀仁、京都大学「京大アカデミックデイ」2015 年 10 月
3. 「Development of anti-virus drugs targeting the host factors required for viral proliferation.」、萩原正敏、京都大学大学院教育コース 免疫・アレルギー・感染コースミーティング、2016/6/1、国内
4. 「京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-」、萩原正敏、第 8 回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、2016/6/10、国内

5. 「脳・生体イメージングの創薬への展開」、萩原正敏、シンポジウム「健康社会にむけた多次脳・生体イメージングの総合的推進」、2017/1/22、国内
6. 「京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みの紹介」萩原正敏 The 1st KYOTO-SPARK Symposium Construction of a Drug Discovery Ecosystem between Academia-Pharma、2017/2/15、国内

(4) 特許出願