

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences from AMED

研究開発課題名：レビー小体病の早期診断技術と根本治療薬の開発

Development of Disease-Modifying Therapeutics in Dementia with Lewy Body

研究開発担当者 国立大学法人 東北大学 大学院薬学研究科 薬理学分野教授 福永 浩司

所属 役職 氏名： Professor and Chairman Department of Pharmacology Tohoku University
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kohji Fukunaga

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

[和文] パーキンソン病を含むレビー小体病は異常な α シヌクレイン凝集体が伝播して起こる神経変性疾患である。早期診断と α シヌクレイン凝集を抑制する治療薬は患者のQOLと予後を著しく改善する。私達は脂肪酸結合タンパク質(FABP)が α シヌクレイン凝集を促進することを発見した。本研究ではFABPの診断マーカーとしての臨床的有用性を確立して、FABPリガンドを用いた疾患修飾治療薬を開発する。28年度は2種のリード化合物を選択して、血清中および脳内濃度の分析バリデーション法を確立して、優れた脳移行性を確認した。MPTP誘発パーキンソン病モデルマウスを作成して、FABPリガンドの慢性投与により、運動機能と認知機能が改善することを確認した。 α シヌクレインの大量合成法を確立して、マウス黒質に注入して、伝播を解析するモデルマウスを確立した。次に、対象患者絞り込みに有用なサロゲートマーカーとして、タウ凝集体のPETイメージングプローブである $[^{18}\text{F}]$ THK-5351を用いて、大脳基底核症候群(CBS)患者のPETイメージングに成功した。さらにFABP3欠損マウスにおいて、恐怖記憶の消去系に障害があり、心的外傷後ストレス症候群(PTSD)と同様の障害を有することを発見した。従って、FABP3リガンドの精神行動に対する検討が必要である。さらに、選択したFABPリガンドの前臨床試験を確実に実施して、臨床研究を加速させる。

[英文] Dementia with Lewy bodies (DLB) including Parkinson's disease (PD) is caused by neurodegeneration with spreading of abnormal α -synuclein aggregation. Early diagnosis and therapeutics inhibiting α -synuclein aggregation are essential for important early treatment and improvement of quality of life. We discovered that fatty acid-binding proteins (FABPs) promote α -synuclein aggregation. In this project, we established the clinical benefit of FABPs for diagnostic biomarkers and developed the disease-modifying therapeutics using FABP ligand in the preclinical studies. In 2016, we selected two seed compounds from FABP ligands and established methods for validation in the plasma and brain concentration. We found the pronounced brain penetration of these compounds and confirmed those potential for improvement of motor and cognitive deficits in MPTP-induced PD model mice. After production of recombinant mouse and human α -synuclein, we established spreading model mice by injection of α -synuclein in the substantia nigra. We also succeeded PET imaging technique evaluating tau aggregation in human patients with the basal ganglia syndrome (CBS). We also found that the memory extinction process was severely impaired in FABP3 null mice. In this context, we should test effects of FABP3 ligands for psychomotor activity. We will clinically develop the FABP ligands as disease modifying therapeutics through translational research.

研究開発代表者：東北大学・大学院薬学研究科・福永浩司 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 1 件）

1. YABUKI Y, TAKAHATA I, MATSUO K, OWADA Y, FUKUNAGA K. Ramelteon improves post-traumatic stress disorder-like behaviors exhibited by fatty acid binding protein 3 null mice. *Molecular Neurobiology* 2017 doi: 10.1007/s12035-017-0587-2.
2. FUKUI N, ARAKI K, HONGO K, MIZOBATA T, KAWATA Y. Modulating the effects of the bacterial chaperonin GroEL on fibrillogenic polypeptides through modification of domain hinge architecture. *Journal of Biological Chemistry*. 2016, 291(48), 25217-25226.
3. KIKUCHI A, OKAMURA N, HASEGAWA T, HARADA R, WATANUKI S, FUNAKI Y, HIRAOKA K, BABA T, SUGENO N, OSHIMA R, YOSHIDA S, KOBAYASHI J, EZURA M, KOBAYASHI M, TANA O, MUGIKURA S, IWATA R, ISHIKI A, FURUKAWA K, ARAI H, FURUMOTO S, TASHIRO M, YANAI K, KUDO Y, TAKEDA A, AOKI M. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology* 2016, 87, 2309-2316.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Arachidonic acid promotes alpha-synuclein oligomerization through fatty acid-binding proteins, poster presentation, Kohji Fukunaga, Yasushi Yabuki, Yasuharu Shinoda, Hisanao Izumi, The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, 2017/3/29-4/2, 国外.
2. 脂肪酸結合タンパク質は黒質ドパミン神経細胞におけ α シヌクレイン凝集体形成に関与する, 口頭, 福永浩司, 矢吹悌, 塩田倫史, 第 59 回 日本脳循環代謝学術集会, 2016/11/11-11/12, 国内.
3. PTSD-like behavior in FABP3 null mice and its improvement by melatonin agonist, 口頭, 福永浩司, 矢吹悌, 大和田裕二, 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会, 2016/9/8-9/10, 国内.
4. Parkinson's disease-linked mutation in DNAJC13 causes specific trafficking defect in endosomal pathway, ポスター発表, S. Yoshida, T. Hasegawa, R. Oshima, J. Kobayashi, N. Sugeno, A. Kikuchi, A. Takeda, M. Aoki, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.
5. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of levodopa prodrug ONO-2160/CD: A study in patients with Parkinson's disease, ポスター発表, M. Nomoto, M. Nagai, N. Nishikawa, Y. Kagamiishi, K. Yano, M. Akisada, S. Saito, M. Yuba, A. Takeda, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.
6. Pharmacokinetic profile of ONO-2160/CD (levodopa prodrug/carbidopa) in animal and human, ポスター発表, M. Nomoto, M. Nagai, N. Nishikawa, K. Yano, Y. Kagamiishi, M. Akisada, S. Saito, M. Yuba, T. Koyanagi, A. Takeda, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.
7. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways, ポスター発表, T. Hasegawa, R. Oshima, K. Tamai, N. Sugeno, A. Kikuchi, J. Kobayashi, S. Yoshida, A. Takeda, N. Tanaka, M. Aoki, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.
8. Cell-surface expression of dopamine transporter facilitates the uptake of α -synuclein, ポスター発表, J. Kobayashi, T. Hasegawa, S. Yoshida, N. Sugeno, R. Oshima, A. Kikuchi, A. Takeda, M. Aoki, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.
9. Correlations among motor, cognitive, and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia, ポスター発表, M. Gang, Y. Nishio, T. Baba, A. Takeda, E. Mori, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016/6/20, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. こんなときは神経内科に行こう，武田篤，神経フォーラム市民講座，仙台、2016/8/28，国内.
2. 認知症疾患センターの役割，武田篤，認知症予防学会市民講座，仙台、2016/9/25，国内.
3. パーキンソン病について、武田篤，市民医学講座、仙台，2016/10/29、国内.
4. レビー小体型認知症について，武田篤，認知症市民講座，仙台，2016/11/23，国内.

(4) 特許出願