

公益財団法人

薬理研究会

助成研究報告

第 58 集

2020 年度

序

本財団では、平成 11 年度から、「薬物治療に関する基礎的研究並びに実地応用上の研究」をテーマに研究助成者を公募してきました。

2020 年度には 52 件の応募をいただき、本財団の選考委員会において厳正に審査を行った結果、次の 7 名の研究者に研究助成金を支給しました。

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学	有村 奈利子	リサーチフェロー
東北大学大学院薬学研究科	井上 飛鳥	准教授
北海道大学遺伝子病制御研究所	園下 将大	教授
東京大学医学部附属病院	高田 龍平	講師
名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所	南保 正和	特任講師
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理学	村松 里衣子	部長
熊本大学発生医学研究所	矢吹 悌	助教

ここに、上記 2020 年度に研究助成を受けられた方々による研究成果を、助成研究報告第 58 集として刊行するものです。

本財団の研究助成によって、薬理学、薬学に係わる基礎的研究が着実に進められていることは、誠に悦ばしいことであります。

研究助成を受けられた方々におかれては、本財団の設立の趣旨を体し一層のご精進を期待しております。

2021 年 12 月

公益財団法人 薬理研究会
理事長 大塚 正徳

目 次

1	てんかん発症脆弱性因子DSCAML1を標的にする抗てんかん治療薬の探索	有村 奈利子	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学	1
2	デザイナー受容体による血管リモデリング抑制と創薬基盤研究	井上 飛鳥	東北大学大学院 薬学研究科 分子細胞生化学	5
3	個体レベルの網羅的な治療標的の同定を基盤とする新規膵がん治療法の開発	園下 将大	北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学	9
4	新規SLCトランスポーターによる尿酸動態制御機構の解明	高田 龍平	東京大学 医学部附属病院 薬剤部	12
5	脂質代謝疾患の克服を指向した新規甲状腺ホルモン誘導体の開発	南保 正和	名古屋大学 トランスフォーマティブ 生命分子研究所	15
6	神経回路の再生を制御する全身性因子の探索	村松 里衣子	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理学	18
7	核酸高次構造に着目したシーヌクレオパチー治療薬の創製	矢吹 悌	熊本大学 発生医学研究所 ゲノム神経学	21

1. てんかん発症脆弱性因子 DSCAML1 を標的にする抗てんかん治療薬の探索

有村 奈利子

(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部)

【背景・目的】

てんかんは、人口の約1%が罹患する精神疾患であり、遺伝要因と環境要因が複雑に関係するとされている。しかし、まだその分類法は不十分で、且つその発症・進展機構も理解不足で良い診断・治療法も確立されてはいない。

イハラてんかんラット(IER)は、生後5ヶ月からてんかん症状を呈する原因不明の自然発症ラット突然変異体として報告されている¹。これまでに、IERでは扁桃体・海馬・大脳皮質の神経細胞に異常が生じていることを見出している。さらに、連鎖解析からIERの原因遺伝子として *Down Syndrome Cell Adhesion Molecule-Mike 1* (*DSCAML1*) の同定に成功した²。DSCAML1は細胞接着蛋白質であり、DSCAML1同士がホモフィリックに結合することで視神経の神経回路網形成に関与することが報告されている³。IERではイントロン上にSNPが入りmRNAの合成が正常に起きず、DSCAML1の発現が著しく低下していた。さらに、DSCAML1が扁桃体や海馬における神経回路網の形成に寄与していることを明らかにした²。

DSCAML1がヒトてんかん発症に関与する分子であるか検討するために、130名のてんかん患者のDSCAML1遺伝子のシーケンスを行なった。その結果、多数のSNPsを見出した。中でも、アミノ酸置換を伴う15種類のSNPに着目した。中でもDSCAML1^{A2105T}変異体は、小胞体に蓄積し、細胞膜に局在できないことを見出した。DSCAML1の2105番目のアラニンは、種を超えて高度に保存されている。そこで、てんかん患者型DSCAML1^{A2105T}変異体を挿入したノックイン(97)マウスを作製した。野生型マウス由来のDSCAML1に比べて、DSCAML1^{A2105T}の発現蛋白質総量に変化は認められなかった。次にDSCAML1^{A2105T}変異体の細胞内局在を検討した結果、培養細胞で見られた様な細胞質に蓄積する局在異常が認められた。さらに、DSCAML1^{A2105T}97マウスの大脳皮質の錐体細胞の樹状突起伸展異常が認められた。これらの表現型は、IERと非常に似ていることから、個体レベルでもDSCAML1^{A2105T}変異体は機能欠損型であると考えている。また、DSCAML1^{A2105T}97マウスはヘテロ型でもホモ型でも異常なスパイクが観察された。以上の結果から、てんかん患者型DSCAML1変異体マウスが、てんかん発作を惹起しやすい状態であることが示唆された。本研究では、DSCAML1変異マウスを神経回路網異常型てんかんのモデルとして利用することによって、このタイプのてんかんに有効な薬剤をスクリーニングし、将来的な治療法の開発につなげていく。

【結果・考察】

(1) 新規抗てんかん薬として化学シャペロンの探索

DSCAML1 は接着分子であり通常細胞膜上に局在している。しかし、DSCAML1^{A2105T} 変異体は細胞膜に局在できず、小胞体に蓄積してしまうことを見出している。薬理的シャペロンの Suberoylanilide hydroxamic Acid (SAHA)、Sodium 4-phenylbutyrate (4PBA)、Trimethylamine N-oxide (TMAO)などは、蛋白質の misfolding を改善することが報告されている⁴。まず、DSCAML1^{A2105T} 安定発現株を用いてスクリーニングを行ったところ、SAHA と 4PBA が細胞質に蓄積している DSCAML1^{A2105T} 蛋白質を細胞膜上へ局在することができた。次に、野生型マウスまたは DSCAML1^{A2105T} KI マウス由来の海馬初代培養神経細胞に対して検討した。薬理的シャペロン非投与の状態では、DSCAML1^{A2105T} KI マウス由来の神経細胞は樹状突起の伸長阻害が認められる。4PBA を投与すると、樹状突起の伸長阻害が改善された。以上の結果は、細胞質に蓄積している DSCAML1^{A2105T} 蛋白質は、細胞膜上に局在することができれば機能することを示唆している。最後に、マウスに 4PBA を引水投与し、解析を行った。DSCAML1^{A2105T} KI マウスに Thy1-YFP マウスを掛け合わせ、大脳皮質の 5 層の神経細胞をラベルできるマウスを準備して、4 週齢から 3 週間引水投与した。野生型マウスに比べて、DSCAML1^{A2105T} KI マウスは 5 層錐体細胞の apical dendrites の伸長が阻害されている (図 1)。4PBA の投与によって、野生型レベルまでは回復できないが、有意に神経突起伸長作用が認められた (図 1)。さらに、4PBA が DSCAML1^{A2105T} KI マウスで見られる異常なスパイクを改善できるか検討した。その結果、4PBA が部分的に異常なスパイクを抑えることに成功した (図 2)。以上の結果は、蛋白質の misfolding を改善する薬理的シャペロンは、DSCAML1^{A2105T} 蛋白質の様な正規な局在をしていない蛋白質を正常化しすることで、様々な異常な状態を改善しうる可能性を有していることを示唆する。

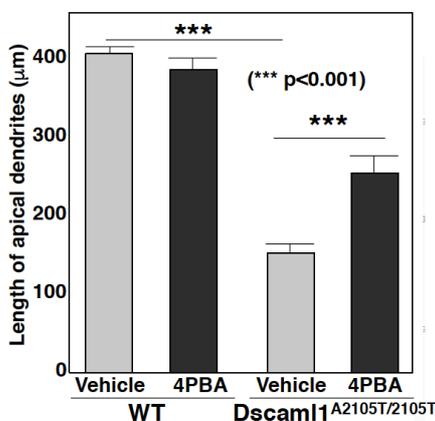


図1: 突起伸長阻害に対する4PBAの効果

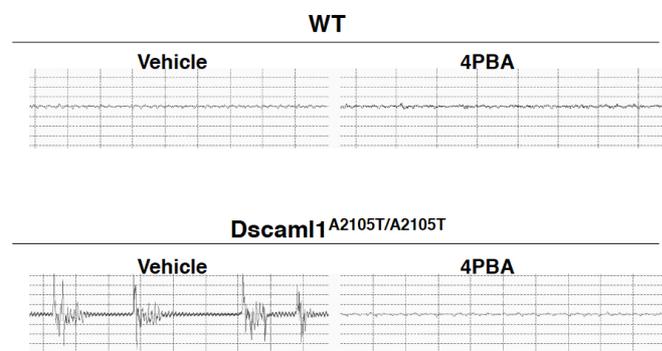


図2: 異常脳波に対する4PBAの効果

(2) 精神疾患患者における DSCAML1 遺伝子変異の探索

てんかん患者は自閉症などの精神疾患を併発しているケースが多いため、精神疾患と DSCAML1 の関係を解析した。まず、公開されている大規模な全エクソーム解析の結果を利用して、DSCAML1 遺伝子変異の探索を行った。データベースは自閉症スペクトラム障害⁵⁻⁸、発達障害^{9, 10}、統合失調症患者¹¹の報告を利用した。その結果、自閉症患者から 18 種、発達障害患者から 3 種、統合失調症患者から 3 種のミスセンス変異を伴う DSCAML1 の SNPs を見出した。このミスセンス変異の中から DSCAML1 の機能に影響を与える可能性が高い 3 種を抽出した。自閉症患者の細胞外領域のシステインがアルギニンに置換された DSCAML1^{C729R} 変異体、C 末端の 5 アミノ酸を欠損し新たに 37 アミノ酸が付加したフレームシフト変異の DSCAML1^{K2108Nfs*37} 変異体、統合失調症患者のナンセンス変異により細胞内領域の多くが欠損した DSCAML1^{R1685*} 変異体である (図 3)。

培養細胞を用いて解析した結果、DSCAML1^{C729R} 変異体は糖鎖修飾が不十分で細胞膜上に局在しにくいことを見出した。また、DSCAML1^{K2108Nfs*37} 変異体はプロテアソーム系の分解を受け蛋白質の状態が不安定であった。DSCAML1 はその細胞外領域で異なる細胞上の DSCAML1 とホモフィリックに結合することで細胞内にシグナルを伝えることが報告されている。ホモフィリック結合能を検討すると、DSCAML1^{R1685*} と DSCAML1^{K2108Nfs*37} は能力を保持していたが、DSCAML1^{C729R} は能力を欠損していた。次に初代海馬神経細胞を用いて各 DSCAML1 変異体の機能解析を行った。DSCAML1^{WT} にはシナプスを刈り込む機能が報告されている¹²。しかし、3 種の変異型タンパクを過剰発現した神経細胞ではコントロールと比較していずれのスパインで減少を認めなかった。以上の結果から、精神疾患患者で見つかった DSCAML1 変異体は機能欠損変異体であると考えられる¹³。従って、DSCAML1 の遺伝子変異はてんかんのみならず、自閉症、統合失調症などの精神疾患の発症にも関与する可能性が高いと思われる。

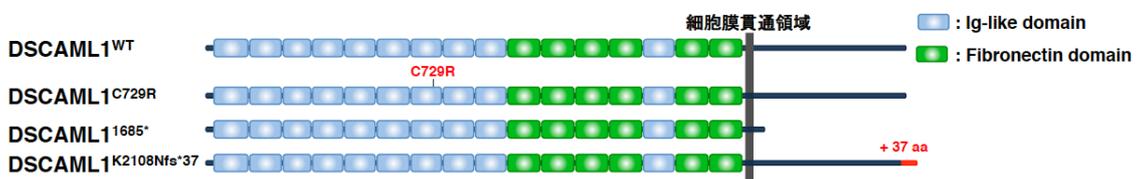


図3:精神疾患患者型DSCAML1変異体

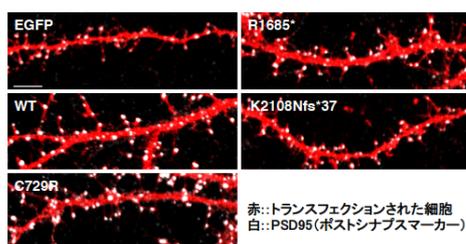
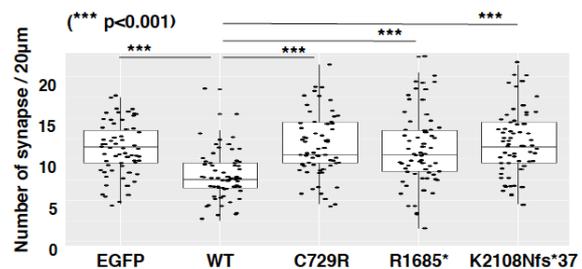


図4:精神疾患患者型DSCAML1変異体によるスパイン形成



【謝辞】

本研究を実施するにあたり助成をいただきました公益財団法人 薬理研究会の関係各位に感謝申し上げます。

【参考文献】

1. Amano, S. et al. Development of a novel rat mutant with spontaneous limbic-like seizures. *Am. J. Pathol.* 149, 329-333, 1996
2. Hayase, Y. et al. DSCAML1 links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta. Neuropathol. Commun.* 8, 206, 2020
3. Fuerst, P.G. et al. DSCAM and DSCAML1 function in self-avoidance in multiple cell types in the developing mouse retina. *Neuron* 64, 484-497, 2009
4. Yokoi, N. et al. Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. *Nat. Med.* 21, 19-26, 2015
5. O’Roak, B.J. et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338, 1619-1622, 2012
6. O’Roak, B.J. et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 485, 246-250, 2012
7. Iossifov, I. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 515, 216-221, 2014
8. Krumm, N. et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat. Genet.* 47, 582-588, 2015
9. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 519, 223-228, 2015
10. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 542, 433-438, 2017
11. Genovese, G. et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 19, 1433-1441, 2016
12. Sachse, S.M. et al. Nuclear import of the DSCAM-cytoplasmic domain drives signaling capable of inhibiting synapse formation. *EMBO J.* 38, e99669, 2019
13. Ogata, S. et al. Potential involvement of DSCAML1 mutations in neurodevelopmental disorders. *Genes Cells* 3, 136-151, 2021

2. デザイナー受容体による血管リモデリング抑制と創薬基盤研究

井上 飛鳥

(東北大学大学院 薬学研究科 分子細胞生化学分野)

【研究背景・目的】

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は約1200種類の承認薬のうち、約30%が作用標的とすることが知られ[1]、創薬標的として最も重要なタンパク質群である。GPCRのシグナル伝達を担う三量体Gタンパク質はGs, Gi, Gq, G12の4種類に分類される。多数存在するGPCR作用薬の中には、G12を介して薬効を発揮することが知られている例はない[1, 2]。血管平滑筋でG12シグナルを欠失させたマウス(G12/13ノックアウトマウス)の頸動脈結紮モデルの解析から、血管平滑筋のリモデリングが過剰に生じることが報告されている[3]。逆に血管平滑筋にG12シグナルを誘導することは、平滑筋リモデリングを抑制し、血管再狭窄や高血圧を予防につながることを期待されるが、血管平滑筋に発現するG12共役選択的GPCRは不明なため、そのような実験は行われていなかった。本研究者は、先行研究において合成リガンドの制御下にG12シグナルを誘導するデザイナーGPCR(別名DREADD)を作出した[4]。このデザイナーGPCRはアセチルコリン受容体改変体であり、生理的不活性化化合物であるクロザピンN-オキシド(CNO)により受容体が活性型となる。本研究では、この点変異をさらに導入してG12シグナル選択性を向上させたデザイナーGPCR(以下、G12D)をCreリコンビナーゼ依存的に発現するトランスジェニックマウスを用いて、血管狭窄疾患モデルにおけるG12シグナルの疾患の改善効果を検証した。

【結果・考察】

G12Dを血管平滑筋に発現したマウス(以下、VSMC-G12D)を作出するため、loxP-Stop-loxP-G12D(LSL-G12D)トランスジーンを有するマウスとTag1nプロモーター下にCreリコンビナーゼを発現するマウス(Jackson Laboratory由来)を交配した。始めに、G12Dの発現を免疫組織染色により調べた。本G12DはN末端にHAエピトープ付加したコンストラクトであるため、抗HA抗体による染色を試みた。パラフィン固定したVSMC-G12D由来の頸動脈の切片をDAB染色すると、平滑筋が環状に染色された(図1)。一方、LSL-G12Dトランスジーンを有するがTag1n-Creを有さないマウス(以下、コントロールマウス)では、平滑筋の染色は見られなかった。

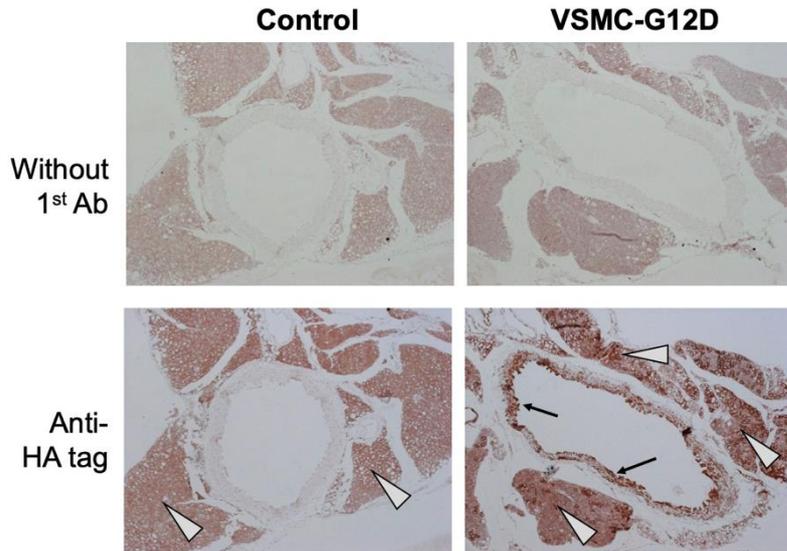


図1 動脈におけるG12Dの発現
 コントロールマウス (LSL-G12D^{Tg/-}; Tagln-Cre^{-/-}) とVSMC-G12Dマウス (LSL-G12D^{Tg/-}; Tagln-Cre^{Tg/-}) の動脈血管の切片について抗HAエピトプ抗体を用いて免疫組織染色を行った。矢印(黒)は染色部位を示し、矢頭(白抜)は非特異的な染色部位を示す。

次に、平滑筋に発現する G12D が機能的であるか調べた。血管平滑筋の G12/13 ノックアウトマウスでは、外来のトロンボキサン受容体アゴニスト投与による血圧上昇反応が減弱することが示されている[5]。そこで、麻酔下の VSMC-G12D マウスに外科的に圧測定カニューレを頸動脈に挿し、CNO を静脈注射した際の血圧応答を測定した。その結果、VSMC-G12D マウスに CNO を投与すると緩やかな血圧上昇反応が生じ、この反応はコントロールマウスでは観察されなかった(図2)。α1 アドレナリン刺激剤であるフェニレフリンを投与すると、

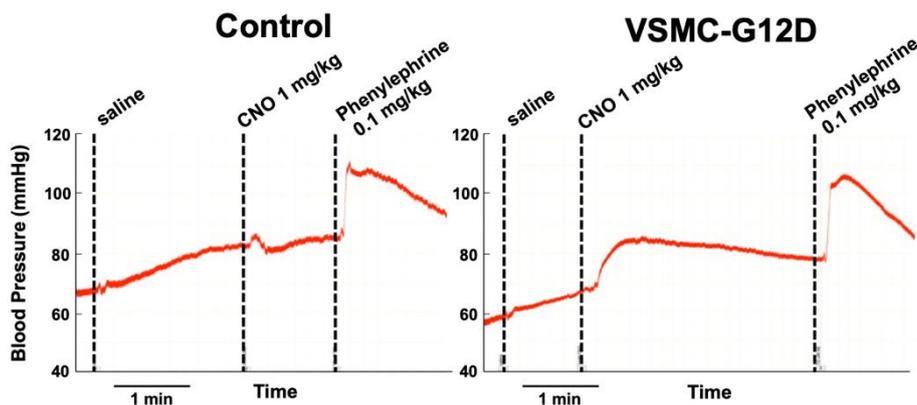


図2 血管平滑筋に発現するG12Dの機能検証
 コントロールマウス (LSL-G12D^{Tg/-}; Tagln-Cre^{-/-}) とVSMC-G12Dマウス (LSL-G12D^{Tg/-}; Tagln-Cre^{Tg/-}) に対して、左総頸動脈に圧測定カニューレを挿管し血圧を測定した。大腿静脈から、点線のタイミングで各種化合物を投与した。コントロールマウスではCNO投与時にはベースラインの変化程度の血圧変動にとどまる一方、VSMC-G12Dマウスでは緩やかな血圧上昇応答が観察された。α1刺激薬のフェニレフリンでは両マウスともに急速な血圧上昇反応が生じた。

VSMC-G12D マウスとコントロールマウスの双方で急速な血圧上昇反応が生じた。

血管平滑筋リモデリングの病態モデルとして、片側の頸動脈結紮を適用した。VSMC-G12D マウスとコントロールマウスの頸部を切開し、左頸動脈の外頸動脈・内頸動脈の分岐部分をナイロン糸で縛る外科手術を行い、CNO (10 mg/kg) を4週間に渡り連日腹腔投与した。4週間目に結紮した頸動脈の周囲を摘出し、パラフィン包埋後に結紮部位から1 mmの横断面の切片を作成し、ヘマトキシリンエオジン染色を行った。結紮処置を行っていないマウスと比較して、結紮を行った群においては、VSMC-G12D マウスとコントロールマウスともに平滑筋の肥大化が観察され、病態誘導が行われていることが確認された(図3)。一方、VSMC-G12D マウスとコントロールマウスの比較では、個体差を超える平滑筋リモデリングの変化は認められなかった。従って、本実験系において、G12 シグナルを誘導することで血管リモデリングを抑制することは困難であることが判明した。G12 シグナル伝達の下流因子の1つである ROCK に対する阻害剤の研究では、肺性高血圧モデルにおける血管平滑筋層の肥厚を抑制することが報告されており[6]、血管平滑筋リモデリングのG12 シグナルは相反する2つのバランスで成り立っている可能性がある。また、G12 サブファミリーを構成するG12 とG13の間で機能的な差異が知られており[7]、平滑筋リモデリングでのG12 とG13の役割の違いについて今後の研究により明らかになることが期待される。

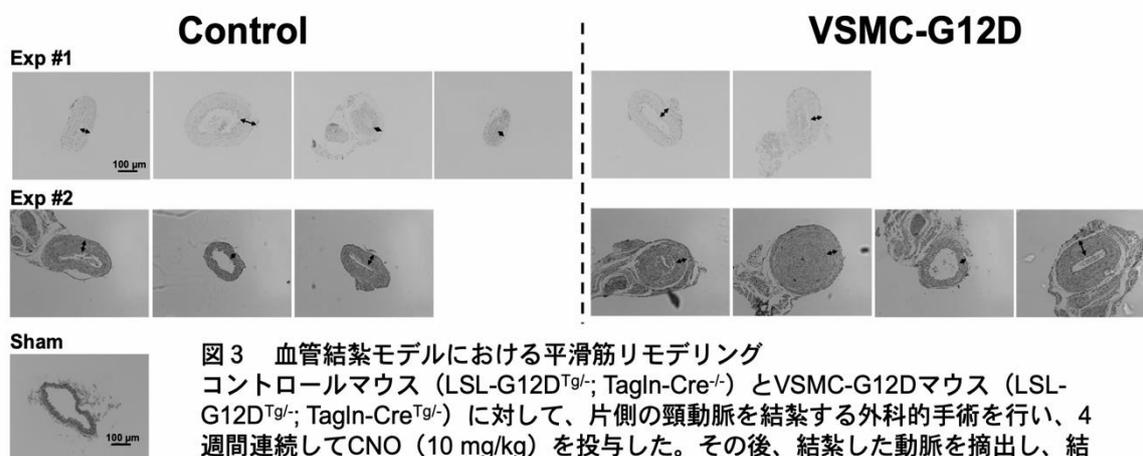


図3 血管結紮モデルにおける平滑筋リモデリング
コントロールマウス (LSL-G12D^{Tg/+}; Tagln-Cre^{-/-}) とVSMC-G12Dマウス (LSL-G12D^{Tg/+}; Tagln-Cre^{Tg/+}) に対して、片側の頸動脈を結紮する外科的手術を行い、4週間連続してCNO (10 mg/kg) を投与した。その後、結紮した動脈を摘出し、結紮部位から1 mmの横断面の切片を観察した。上段と下段は別々の実験回の結果を示し、1枚の写真は1匹のマウス由来の画像を示す。平滑筋の厚みを両矢印で示す。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました公益財団法人薬理研究会に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

- [1] Hauser, A.S., Attwood, M.M., Rask-Andersen, M., Schioth, H.B., and Gloriam, D.E. (2017). Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov* 16, 829-842.
- [2] Sriram, K., and Insel, P.A. (2018). G Protein-Coupled Receptors as Targets for Approved Drugs: How Many Targets and How Many Drugs? *Mol Pharmacol* 93, 251-258.
- [3] Althoff, T.F., Albarran Juarez, J., Troidl, K., Tang, C., Wang, S., Wirth, A., Takefuji, M., Wettschureck, N., and Offermanns, S. (2012). Procontractile G protein-mediated signaling pathways antagonistically regulate smooth muscle differentiation in vascular remodeling. *J Exp Med* 209, 2277-2290.
- [4] Inoue, A., Raimondi, F., Kadji, F.M.N., Singh, G., Kishi, T., Uwamizu, A., Ono, Y., Shinjo, Y., Ishida, S., Arang, N., et al. (2019). Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs. *Cell* 177, 1933-1947 e1925.
- [5] Wirth, A., Benyo, Z., Lukasova, M., Leutgeb, B., Wettschureck, N., Gorbey, S., Orsy, P., Horvath, B., Maser-Gluth, C., Greiner, E., et al. (2008). G12-G13-LARG-mediated signaling in vascular smooth muscle is required for salt-induced hypertension. *Nat Med* 14, 64-68.
- [6] Kozasa, T., Hajicek, N., Chow, C.R., and Suzuki, N. (2011). Signalling mechanisms of RhoGTPase regulation by the heterotrimeric G proteins G12 and G13. *J Biochem* 150, 357-369.
- [7] Abe, K., Shimokawa, H., Morikawa, K., Uwatoku, T., Oi, K., Matsumoto, Y., Hattori, T., Nakashima, Y., Kaibuchi, K., Sueishi, K., and Takeshit, A. (2004). Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 94, 385-393.

3. 個体レベルの網羅的な治療標的の同定を基盤とする新規膵がん治療法の開発

園下将大

(北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野)

<背景>

がんの中でも最も治療が困難ながんの一つが、膵がんである。膵がん患者の5年生存率は約10%にとどまり、膵がんによる死亡者数は2030年までに全がん中の第2位に浮上すると予想されている (Rahib et al. *JAMA Netw Open* 2021)。このため膵がんの予防法や治療薬の開発は喫緊の福祉課題となっているが、新規治療標的や新規化合物を効率的に同定・評価する実験系の不足等が原因で、これらの研究は依然として難航している (Chiaravalli et al. *Cancer Treat Rev* 2017)。

一方申請者はこれまでに、臨床検体や培養ヒト細胞、遺伝子改変マウスやショウジョウバエを使用して、大腸がん、甲状腺がん等の発生機序の解明や、予後マーカーおよび新規治療薬の開発に取り組んできた (*Nat Med* 2001, *Cancer Res* 2002, *Cancer Cell* 2011, *Cancer Discov* 2015, *Nat Chem Biol* 2018, *PLoS Comput Biol* 2019 など)。特にハエは、哺乳類と遺伝子の保存度が高い、遺伝学的な操作が容易で解析ツールも個体レベルで充実している、繁殖が迅速・容易で安価に研究を推進できる等、哺乳類実験系を補完する利点を多数備えている。

本研究ではこれらの基盤を膵がん研究に適用し、膵がんの新規治療標的を効率的に同定することを目指す。特に本研究は、個体レベルのハエ遺伝学解析に立脚して網羅的な新規治療標的探索を実施し、その結果を哺乳類で確認する点に特徴がある。本研究の遂行により、現在有効な治療薬がほとんど存在しない膵がんに対して有効な研究手法と新規治療法の双方の創出を図る。

<結果>

1. 新規膵がん遺伝子型モデルハエの作出

膵がん臨床検体では、がん遺伝子 *KRAS* の活性化や、がん抑制遺伝子群 *TP53*・*P16*・*SMAD4* の不活性化が各々高頻度 (40-90%) に観察される。近年、膵がん患者の中でも最も予後不良の患者群が、これら4遺伝子全ての異常を持つことが報告された (Qian et al. *JAMA Oncol* 2018)。膵がんの病態の包括的な理解にはこの4遺伝子変異 (以下 4-hit と呼称) を

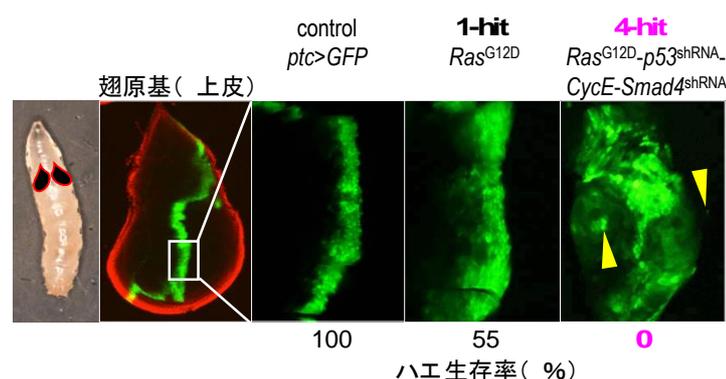


図1：膵がん遺伝子型ハエモデル。翅原基 (赤：輪郭) で、*patched (ptc)* プロモーター活性化して約10細胞ぶんの幅の単層上皮細胞に遺伝子操作を施した。を利用黒い領域は野生型細胞。*Ras* 遺伝子を活性化すると、形質転換細胞の増殖が亢進して帯が広がる (1-hit)。4遺伝子異常ハエ (4-hit) では一層増殖が活発になり、遊走能が亢進した腫瘍細胞が出現し (右; 矢頭)、ハエは致死となる。

模倣した動物モデルが不可欠だが、これまでに 4-hit のモデルマウスは主に技術的な困難さから作出されていない。

そこでまず申請者は、ハエを使用して初の 4-hit モデル動物を作出した (図 2)。これらは *Ras* のみを活性化した 1-hit モデルよりも重篤な表現型を示した。このことは、遺伝子変異が蓄積すると患者の予後が悪化することを見出した報告 (Qian et al. *JAMA Oncol* 2018) と矛盾せず、このモデルが膵がんの発生機序解析や治療薬探索に有用であることを示唆している。

2. 新規膵がん治療標的の同定

申請者は次に、膵がんの新規治療標的を同定すべく、この 4-hit ハエを活用してキナーゼの網羅的遺伝学スクリーニングを実施した (図 2: Sonoshita et al. *Curr Top Dev Biol* 2017, Yamamura et al. *Cancer Sci* 2021)。その結果、キナーゼ遺伝子 *X* (特許出願中) のヘテロ接合性変異が 4-hit ハエの生存率を著明に改善することが分かった (図 3 A)。この結果は、*X* の活性の障害が膵がん形質の抑制につながる可能性を示している。同様に申請者らは、RAS-MAPK 経路の重要なエフェクターである *MEK* のヘテロ接合性変異も 4-hit ハエの生存率を優位に改善することを見出した。

そこで申請者は、*X* の阻害活性を有する化合物 *A* を *MEK* 阻害剤とともに 4-hit ハエに投与した。その結果、この組み合わせがハエの生存率を著明に救済することを見出した (図 3 B)。さらに申請者は、この組み合わせがヒト膵がん細胞 MIA Paca-2 の増殖を抑制することを見出した (図 4)。これらの結果は、*Ras*-*MEK* 経路や *X* が司るシグナル伝達経路が 4-hit ハエの腫瘍形質を促進していることを示唆している。

<考察と今後の展望>

本研究で申請者は、新規膵がんモデル動物を作出することに成功した。これまでに、*Pdx1-Cre* や *p48-Cre* などの膵管上皮細胞特異的な *Cre* 発現系統を使用し、二重変異 (*Kras-p53*: Hingorani et al.

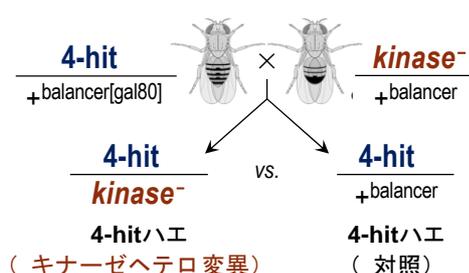


図 2 : 網羅的遺伝学解析による、膵がん形質を規定するキナーゼの探索。キナーゼ遺伝子 (全 252 種) のヘテロ接合性変異 (*kinase^D*) を 4-hit ハエに独立に導入し、ハエの生存率を対照ハエ (キナーゼ野生型) と比較する。あるキナーゼの変異により生存率が改善した場合、このキナーゼの本来の機能は膵がん形質の促進と判断できる。balancer, バランサー染色体 (変異遺伝子の発現やヘテロ接合性変異の維持に必要な染色体)。

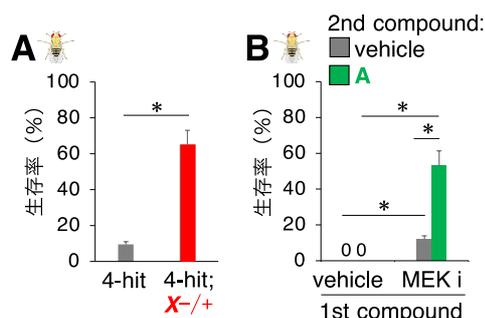


図 3 : 膵がん形質促進キナーゼの同定。A, キナーゼ遺伝子 *X* のヘテロ接合性変異は、4-hit ハエの生存率を改善する。B, *MEK* 阻害剤 (*MEK i*) と *RFK* 阻害剤 *A* の併用は、4-hit ハエの生存率を改善する。*, $P < 0.05$ in Dunnett test.

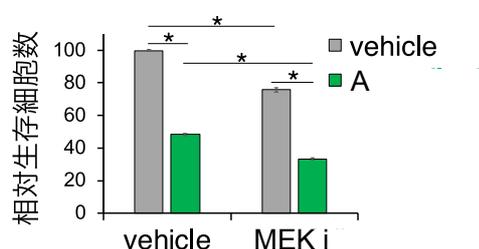


図 4 : 化合物の併用によるヒト膵がん細胞の増殖抑制。MIA Paca-2 細胞に *A* と *MEK* 阻害剤を添加し、3 日後の相対生存細胞数を測定した。他のヒト膵がん細胞株 *Panc-1* や *Capan-1* 細胞においても同様の結果を得ている。*, $P < 0.05$ in Dunnett test.

Cancer Cell 2005) 等を再現したマウスは報告されていたものの、4 遺伝子を再現した動物モデルは作出されていなかった。今後は、遺伝子変異の蓄積で具体的に変化する腫瘍形質の同定に向け、2-/3-hit ハエも同様に作出して形質転換細胞の増殖や生存、運動能などを 1-/4-hit ハエと比較する予定である。

申請者はさらに、MEK や A の阻害が新規膀胱がん治療法候補となることを示した。今後は、膀胱がんの発生においてそれぞれのキナーゼが調節するシグナル伝達経路やがん形質を解明することで、より効果の高い治療法の開発を実現したい。

<発表論文>

Yamamura R, Ooshio T, **Sonoshita M.** Tiny *Drosophila* makes giant strides in cancer research. *Cancer Sci.* 112:505 (2021).

<謝辞>

本研究をご支援くださった公益財団法人薬理研究会に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。

4. 新規 SLC トランスポーターによる尿酸動態制御機構の解明

高田 龍平

(東京大学 医学部附属病院 薬剤部 講師/第一副部長)

【背景・目的】

尿酸は、ヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、水溶性に乏しい物質である。尿酸の血清中濃度がその飽和濃度である 7 mg/dL を超えた場合、高尿酸血症と診断され、この病態は痛風の危険因子となることが知られている。一方、血清尿酸値が 2 mg/dL を下回る場合は低尿酸血症と呼ばれ、その重篤な合併症として運動後急性腎不全が知られている。そのため、尿酸の体内動態を適切に制御することは臨床上も重要な課題である。

生理的条件下でアニオンとして存在する尿酸は、脂質二重層の疎水的環境にある生体膜を受動的に透過できない。そのため、尿酸を基質とする輸送体タンパク質がその体内動態制御において重要な役割を担うことになる。現在までに、腎臓における尿からの尿酸再吸収に関与する URAT1 と GLUT9、小腸や腎臓における尿酸排泄に関与する ABCG2 (Ichida et al., 2012; Matsuo et al., 2009) が生理的に重要な尿酸輸送体として同定されている。しかし、組織別の発現分布や細胞内局在を踏まえると、上述した既知の尿酸輸送体だけでは、尿酸の体内動態制御を全て説明することは困難である。そのため、分子実体が明らかとなっていない尿酸の生体内輸送経路に未知の尿酸輸送体に関与することが確実視されている。

このような背景のもと、尿酸の体内動態制御機構のさらなる理解を目指し、GWAS により血清尿酸値変動への関与が示唆されていた GLUT12/SLC2A12 (Tin et al., 2011) に関する解析を進め、新規尿酸輸送体として同定することに成功した。また、GLUT12 の生理的役割を明らかにするために Glut12 KO マウスを作出し、尿酸の体内動態に着目した解析を進めた (Toyoda et al., 2020)。

【方法・結果】

まず、GLUT12 が尿酸の新規輸送体であるかどうかを調べるために、尿酸輸送活性を検討した。GLUT12 タンパク質を一過的に発現させた HEK293 細胞を用いて、培養細胞内への ¹⁴C 標識尿酸の取り込みを指標とする尿酸輸送実験を行った結果、GLUT12 発現細胞において、対照群と比較して有意に高い尿酸輸送活性が認められた。

次に、GLUT12 のグルコース輸送能が pH に影響される報告 (Wilson-O'Brien et al., 2010) を踏まえ、GLUT12 の尿酸輸送における pH 依存性を検討した。その結果、尿酸輸送活性は pH に応じて変動し、低 pH においてより高い輸送活性を示すことが明らかとなった。この結果は、グルコースを基質とした過去の報告と同様の傾向であった。また、取り込み開始後 5 分における尿酸取り込みを指標として、GLUT12 の尿酸輸送

活性における基質濃度依存性を検討した結果、正常なヒトの血清中尿酸濃度（119–416 μM : 2–7 mg/dL）を含む尿酸濃度域においては、輸送が飽和しないことが明らかとなった。これらの輸送特性については、ヒト GLUT12・マウス *Glut12* 間の種差は見出されなかった。

さらに、GLUT12 の尿酸動態における生理的役割を明らかにすべく、CRISPR/Cas9 システムを用いて *Glut12* KO マウスの作出を進めた。その結果、*Glut12* の第 2 エキソン中に 8 bp または 128 bp の欠失を持つホモ変異マウスを得た。なお、尿酸の体内動態の評価においては、ヒトにおいては欠損している尿酸オキシダーゼ（*Uox*）遺伝子を欠損したマウスを用いることがより適切であると考えられたため、*Uox* 遺伝子とのダブル KO マウス（*Glut12-Uox* DKO マウス）を用いて検討を進めた。

Glut12 の欠損が尿酸の体内動態に与える影響を明らかにするために、作出した 2 系統の *Glut12-Uox* DKO マウスにおける血漿中、尿中、肝臓中の内在性尿酸レベルを *Uox* KO マウスのものと比較した。その結果、*Uox* KO マウスと比べて、両 *Glut12-Uox* DKO マウスにおける血漿中尿酸濃度が有意に高いことが明らかとなった。一方、尿中の尿酸濃度には各マウスの間で有意な差は認められなかった。このとき、代表的な腎機能マーカーである血漿中クレアチニン濃度についても各マウス群間で有意な差は認められなかったことから、*Glut12* の欠損が腎機能に与える影響は大きくないものと考えられた。一方、*Glut12-Uox* DKO マウスの肝臓中の尿酸レベルは低下傾向を示し、血漿中尿酸濃度との比は有意に低値であった。

【考 察】

本研究の結果、GLUT12 が尿酸の新規輸送体として同定された。この発見は、依然として不明な点が多い尿酸の生体内輸送経路の一端を説明しうるものであり、今後のさらなる研究の進展が期待される。

Glut12 遺伝子の欠損が血漿中尿酸濃度の増加をもたらしたことから、*Glut12* は生理的には血漿中尿酸濃度を低下させる方向に機能しており、血液からの尿酸消失過程に関わる尿酸輸送体であると考えられた。肝臓中尿酸レベルが低下傾向にあり、血漿中濃度で補正すると有意に低値を示したことから、*Glut12* は血液から肝臓方向の尿酸輸送を担っている可能性が考えられる。

GLUT12 と血清尿酸値変動との関連は、以前の GWAS により指摘されている (Tin et al., 2011)。本研究の結果、マウスの血中尿酸濃度が *Glut12* 機能の影響を受けることが示されたことから、GLUT12 がヒトの血清尿酸値に影響を与える、生理的に重要な尿酸輸送体である可能性は十分に考えられる。ゲノム情報や臨床検査値を用いた、GLUT12 遺伝子に関する詳細な検討は今後の重要な研究課題であり、尿酸動態制御を担う他の新規 SLC トランスポーターの探索と合わせ、検討を進めている。

【参考文献】

- Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T and Suzuki H (2012) Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* **3**: 764.
- Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, Ito K, Kusanagi Y, Chiba T, Tadokoro S, Takada Y, Oikawa Y, Inoue H, Suzuki K, Okada R, Nishiyama J, Domoto H, Watanabe S, Fujita M, Morimoto Y, Naito M, Nishio K, Hishida A, Wakai K, Asai Y, Niwa K, Kamakura K, Nonoyama S, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Hamajima N and Shinomiya N (2009) Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med* **1**(5): 5ra11.
- Tin A, Woodward OM, Kao WH, Liu CT, Lu X, Nalls MA, Shriner D, Semmo M, Akyzbekova EL, Wyatt SB, Hwang SJ, Yang Q, Zonderman AB, Adeyemo AA, Palmer C, Meng Y, Reilly M, Shlipak MG, Siscovick D, Evans MK, Rotimi CN, Flessner MF, Köttgen M, Cupples LA, Fox CS, Köttgen A and Consortia CaC (2011) Genome-wide association study for serum urate concentrations and gout among African Americans identifies genomic risk loci and a novel URAT1 loss-of-function allele. *Hum Mol Genet* **20**(20): 4056-4068.
- Toyoda Y, Takada T, Miyata H, Matsuo H, Kassai H, Nakao K, Nakatochi M, Kawamura Y, Shimizu S, Shinomiya N, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A and Suzuki H (2020) Identification of GLUT12/SLC2A12 as a urate transporter that regulates the blood urate level in hyperuricemia model mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**(31): 18715-18177.
- Wilson-O'Brien AL, Patron N and Rogers S (2010) Evolutionary ancestry and novel functions of the mammalian glucose transporter (GLUT) family. *BMC Evol Biol* **10**: 152

肝毒性の低い骨格を複数見出すことができた。

2) アゴニストの効率的合成法の開発

1) で得られた結果を踏まえ、肝毒性の低下が見込める $\beta\beta$ 受容体選択的なアゴニストの合成を行なった。我々はこれまでに有機スルホン化合物を基質としたパラジウム触媒反応を開発し、ジアリールメタン類の迅速合成に成功している。既存のGC-1を含めアゴニストはジアリールメタン骨格を有しており、

本合成法を用いて誘導体合成を行なった(図3)。容易に調製可能なブロモベンゼン誘導体、アリールボロン酸誘導体をパラジウム触媒存在下でスルホン化

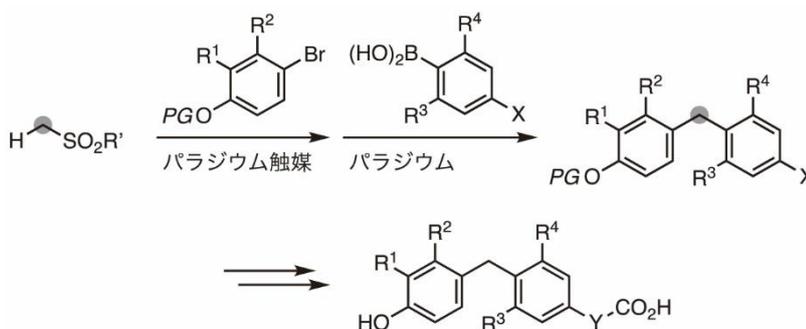


図3. Pd触媒を用いるアゴニストの効率的な合成

合物と反応させることで、2段階でアゴニストの主骨格が構築可能であった。さらに誘導化を行うことで、肝毒性の低いフェノール部位を導入した新規アゴニスト群を効率的に得ることができた。

3) 新規アゴニストの評価

2) で得られた新規アゴニストの甲状腺ホルモン受容体への親和性、選択性をルシフェラーゼレポーターアッセイにて調査した。その結果、MN-4086がGC-1と同程度の活性を示すことが明らかとなった

(特許のため詳細な構造は割愛)。さらにMN-4086に対してヒト初代培養肝臓細胞を用いて肝毒性評価を行なったところ、GC-1よりも毒性が低いことが示唆された(図4)。

さらに高脂肪食を摂取させ肥満を誘導したマウスに化合物を3週間腹腔内投与し、体重、精巣上体脂肪重量、血中総コレステロール濃度を調査した。その結果、いずれも投与しないもの(Vehicle)と比較して有意な減少がみられた。現在コレステロール

Compound	EC50 (nM)		THR α / THR β Ratio
	THR α	THR β	
T3	4.7 \pm 1.2	7.5 \pm 1.5	0.63
GC-1	200 \pm 45	22 \pm 3.4	8.94
GC-24	980 \pm 124	140 \pm 41	7.23
MN-4086	82 \pm 15	15 \pm 1.9	5.37

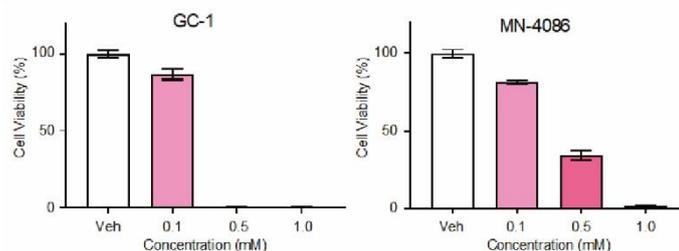


図4. TH受容体に対する親和性、選択性および肝細胞の毒性評価

代謝を担う遺伝子発現量や副作用の影響などを調査中である。

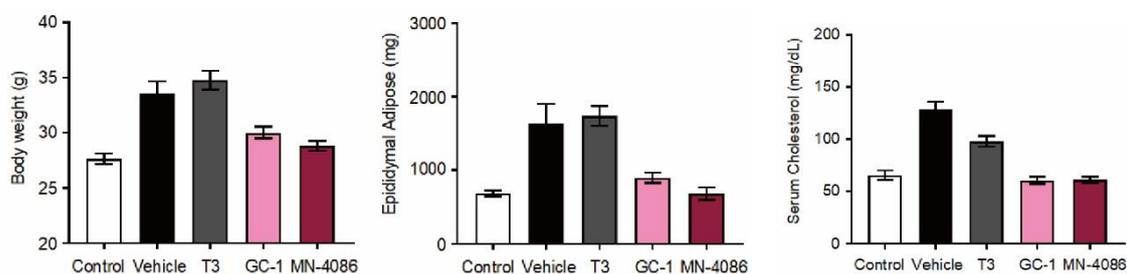


図5. 化合物の投与がマウスに及ぼす影響

【まとめ】

本研究では既存のアゴニストから肝臓毒性の要因の把握および、独自の触媒反応を駆使した $\beta\beta$ 受容体選択性の高い新規アゴニストの開発に成功した。この骨格をベースにさらに置換基を修飾することで、より有望なアゴニストの創製が可能となると期待される。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました公益財団法人薬理研究会に深く感謝申し上げます。またマウスを用いた脂質代謝と肝臓毒性の評価は名古屋大学トランスフォーメティブ生命分子研究所の吉村崇教授、大川妙子准教授、佐藤綾人特任准教授にご協力いただきました。この場を借りて感謝いたします。

【参考文献】

- 1) Mondal S, Raja K, Schweizer U, Mugesh G. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 7606-7630.
- 2) Joharapurkar A A, Dhote V V, Jain M R. Selective Thyromimetics Using Receptor and Tissue Selectivity Approaches: Prospects for Dyslipidemia. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 5649-5675.
- 3) Yoshihara H A I, Apriletti J W, Baxter J D, Scanlan T S, Structural Determinants of Selective Thyromimetics. *J. Med. Chem.* 2003, 55, 3152-3161.
- 4) Borngraeber S, Budny M - J, Chiellini G, Cunha-Lima S T, Togashi M, Webb P, Baxter J D, Scanlan T S, Fletterick R J. Ligand selectivity by seeking hydrophobicity in thyroid hormone receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003, 100, 15358-15363.
- 5) Nambo M, Keske E C, Rygus J P G, Yim J C - H, Crudden C M. Development of Versatile Sulfone Electrophiles for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* 2017, 7, 1108-1112.

6. 神経回路の再生を制御する全身性因子の探索

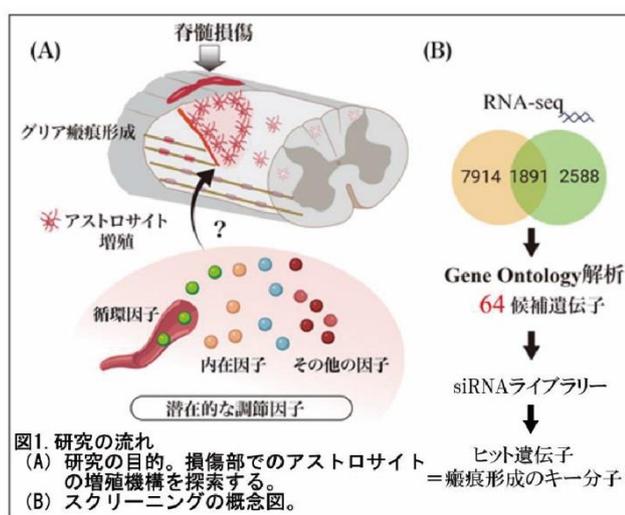
村松 里衣子

(国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部)

脳神経回路の再生研究は、発生期や末梢神経系のような修復しやすい神経系と比較して、なぜ成体の脳・脊髄の神経回路の修復が期待できないか、という視点で研究が進められた。特に神経回路を取り囲む環境が神経回路の修復に不適であるという観点から、成体の脳・脊髄環境に備わる神経回路の再生を阻む働きをもつ分子が探索されている(1)。このような再生を阻む分子は損傷部位に豊富に発現しており、その由来はアストロサイトなどのグリア細胞により形成される瘢痕に含まれている。そのため、瘢痕形成を阻害させることが神経回路の再生に適した場を整えるうえで重要と考えられ、実際に、アストロサイトの細胞分裂を抑制させることを目的として細胞分裂を阻害する薬剤を投与し、瘢痕形成の阻害や神経回路の再生の誘導が検出されている(2)。しかし、正常状態と比較し損傷部でのアストロサイトの増殖が盛んであることから、損傷部位にアストロサイトの増殖を促進させる機序が備わると推察されるが、その実体は不明である。

損傷部位における中枢神経系細胞の応答性について、研究代表者らはこれまでに、病巣における血管バリア機能の破綻に着目し、脳や脊髄内に流入する血液に含まれる因子群により神経系細胞の応答性が調節されることを報告している(3-5)。血液の流入は損傷の急性期に顕著であり、その時期には旺盛なアストロサイトの増殖が脊髄損傷モデルマウスを用いた研究などから報告されている。そこで本研究では、損傷により流入する血液がアストロサイトの増殖を促す可能性について検討した(図1A)。

まず、脊髄損傷マウスを用いて血液の漏出とアストロサイトの増殖についての経時変化を検討した。マウスの下部胸髄に半切断を施し、GFAPおよびKi67共陽性細胞と静脈内投与したエバンスブルーの患部への流入を可視化し、組織学的に観察したところ、脊髄損傷後5日で増殖アストロサイト数の増加と血液の旺盛な漏出が検出された。そこで血液に含まれる因子によってアストロサイトの増殖が促進すると考え、成体マウスより採取した血清をマウス由来培養アストロサイトに添加した。Bromodeoxyuridine (BrdU)の取り込みを評価し、成体マウスの血清刺激を受けたアストロサイトで増殖が亢進していたことから、マウス血清にアストロサイトの増殖



を促進させる因子が含まれることが示唆された。そこで、アストロサイトの増殖促進作用を制御する分子メカニズムを探索するため、公開されているRNAseqのデータよりアストロサイトに発現する遺伝子で、かつその機能が細胞増殖にアノテーションされる遺伝子を選択し、当該遺伝子を対象としたsiRNAライブラリーを作成した（図1B）。その結果、複数のsiRNAにおいて、アストロサイトの増殖を抑制させる作用が検出されたため、最も顕著な抑制効果があった遺伝子（特許出願予定）を、本研究で取り扱うこととした。まず、当該遺伝子からなるタンパク質の発現について、in vivoで正常アストロサイトに発現していること、また脊髄損傷を施すことでその発現が高まる様子を観察した（図2）。また、当該遺伝子の過剰発現によりアストロサイトの増殖が促進することをin vitroで検出した。また当該遺伝子の発現制御のより、活性化アストロサイトで高発現する分子群の発現も変動したことから、当該遺伝子は細胞の増殖を含むアストロサイトの癒痕化促進に寄与する可能性が示唆された。さらに、in vivoで当該遺伝子の発現を抑制するマウスを作成し、脊髄損傷を施すために、アストロサイト特異的に当該遺伝子の発現を抑制させるアデノ随伴ウイルスベクターを作成し、その発現抑制効果を確認した。

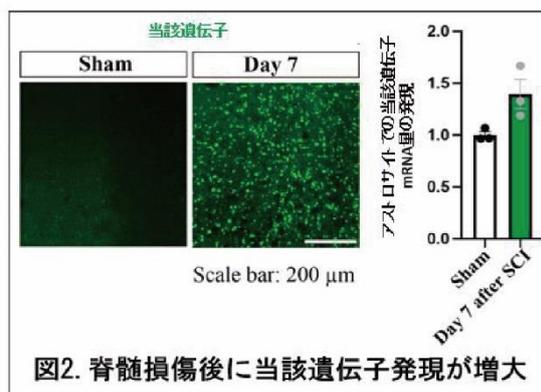


図2. 脊髄損傷後に当該遺伝子発現が増大

の過剰発現によりアストロサイトの増殖が促進することをin vitroで検出した。また当該遺伝子の発現制御のより、活性化アストロサイトで高発現する分子群の発現も変動したことから、当該遺伝子は細胞の増殖を含むアストロサイトの癒痕化促進に寄与する可能性が示唆された。さらに、in vivoで当該遺伝子の発現を抑制するマウスを作成し、脊髄損傷を施すために、アストロサイト特異的に当該遺伝子の発現を抑制させるアデノ随伴ウイルスベクターを作成し、その発現抑制効果を確認した。

今後、アストロサイト特異的に当該遺伝子の発現を抑制させたマウスにおいて、脊髄損傷を施し、血液が漏出しても当該遺伝子の発現が抑制され、アストロサイトによる癒痕形成が阻害されるかを検討する。また癒痕形成抑制により神経回路の再生が誘導されるか評価するため、下行性運動神経回路（皮質脊髄路）をトレーサーで可視化して走行を評価する検討を行うとともに、運動機能を評価する行動試験を実施する。また、ヒト培養アストロサイトを用いて当該遺伝子による細胞増殖効果も評価する。以上を通じて、本研究で見出したアストロサイトの増殖を制御する因子が、神経損傷の新規治療標的分子になりうる可能性を示していきたい。

参考文献

1. Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun.* 2019;10(1):3879. doi: 10.1038/s41467-019-11707-7.
2. Hellal F et al. Microtubule stabilization reduces scarring and causes axon regeneration after spinal cord injury. *Science* 2011;331(6019):928–31.
3. Ito M et al. Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin–APJ signaling. *Nature Aging* 2021, 1: 284–94
4. Hamaguchi M et al. Circulating transforming growth factor- β 1 facilitates remyelination in the adult central nervous system. *eLife.* 2019; 8:e41869.
5. Kuroda M et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *The Journal of Clinical Investigation* 2017; 127(9):3496–509.

1) G4RNA 会合による α -Syn 凝集機構の検討

光刺激により会合する Cry2 分子に MS2 ヘアピンループ構造に特異的に結合する MS2 結合タンパク質 (MCP) を付加したコンストラクト (MCP-Cry2)^{文献 3), 4)}、及び G4RNA に MS2 を融合したコンストラクト (G4RNA-MS2) を用いて G4RNA の会合を人為的に誘導した際に α -Syn 凝集が誘導されるか検討した。

2) α -Syn 伝播モデル動物を用いた G4 作用薬の薬効評価

マウス由来 α -Syn preformed fibril (PFF: 5 μ g/ μ L) をマウス両側線条体に注入し、 α -Syn 伝播モデルマウスを作製した (図 2)。生体内において代謝後に G4 構造に作用できるアミノレブリン酸 (5-ALA; 3 mg/kg, p.o.) を一日一回経口投与し、4 週間後に運動機能の評価した。また、脳を摘出し、伝播先であるドパミン神経細胞における α -Syn 凝集体について免疫組織化学染色法で検討した。また、G4 作用薬の評価を霊長類で行うために、カニクイザルを用いた α -Syn 伝播モデルの作製を試みた。

研究成果

1) G4RNA 会合による α -Syn 凝集機構の検討

両コンストラクトを Neuro2A 細胞に発現させて、青色の光を照射すると、照射時間依存的に G4RNA を会合することが出来た。このコンストラクトを α -Syn 発現細胞に導入し、青色光を照射すると、G4RNA の会合に伴い α -Syn も凝集した。また、 α -Syn PFF を α -Syn 発現細胞に処置し、 α -Syn 凝集を誘導すると、凝集に先立ち G4RNA が急増した。さらに、細胞内 α -Syn 凝集体と G4RNA が共凝集していた。これらの結果は、G4RNA が起点となり α -Syn 凝集体化が誘導されることを示唆している。

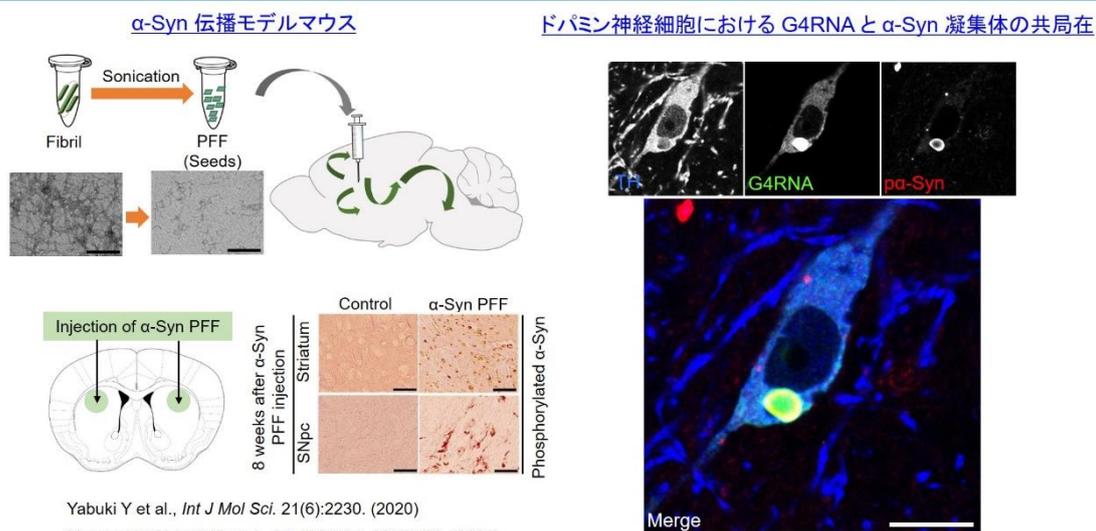
2) α -Syn 伝播モデル動物を用いた G4 作用薬の薬効評価

α -Syn 伝播モデルマウスにおいて、伝播先である黒質ドパミン神経細胞において α -Syn と G4RNA が共凝集していた (図 2)。また、5-ALA の投与により、黒質ドパミン神経細胞におけるリン酸化 α -Syn 陽性の凝集体が減少した。さらに、5-ALA 投与により α -Syn 伝播モデルマウスにみられる運動機能障害が緩解した。

カニクイザル両側線条体に α -Syn PFF を注入した。時間経過に伴い、運動機能の低下や MRI によるドパミン神経細胞のメラニン色素の低下などが観察されたが有意な変化はみられなかった。現在、 α -Syn PFF の最適化を行い、 α -Syn 伝播カニクイザルの作成を再度試みている。

総括

図2. α -Syn 伝播モデルマウスにおいて G4RNA と α -Syn が共凝集する



本研究から、G4RNA が α -Syn 病原性獲得の起点になること、G4 作用薬が治療標的になることが示唆された。現在、初代培養神経細胞を用いた詳細な解析と α -Syn 伝播モデルマウスを用いたさらなる薬効解析を行っているところである。

参考文献：1) *Mol Cell.* 80(4):666-681. (2020); 2) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117(50):31882-31890. (2020); 3) *Nature.* 546(7657):243-247. (2017); 4) *Nat Cell Biol.* 22(3):341-352. (2020)

2021年12月1日発行

編集発行 公益財団法人 薬理研究会

〒113-0033

東京都文京区本郷2-40-14 山崎ビル 202C

電話 FAX : 03-5842-6308

E-mail : zaiyakuriken@woody.ocn.ne.jp

<http://www.dislo-koeki.org/08a/00994/index.html>

印刷・製本 有限会社 プリンティングサービス

〒538-0043 大阪市鶴見区今津南2-7-6

電話 : 06-6969-8111 FAX : 06-6969-8112