

薬品作用解析学

客員教授：久米 利明



研究概要

アルツハイマー病、パーキンソン病などの難治性神経疾患および脳虚血による高次脳機能障害の疾患は、脳内の特定の部位のニューロン群がアポトーシスおよびネクロシスの過程により細胞死を起こし、ニューロン数が著明に減少することに特徴があります。薬品作用解析学分野では、脳疾患モデル動物を用いた *in vivo* 実験系、初代培養ニューロンをはじめとする *in vitro* 実験系などの手法を用いて、神経変性疾患、脳虚血に伴うニューロン死の機序の解明およびニューロン死を制御する動植物由来低分子量化合物の探索研究を遂行しています。さらにドパミンニューロンを中心に神経再生を目指した研究も進めています。これらの研究により、神経変性疾患の予防・治療を目的とした薬物の創製に寄与するだけでなく、高齢化社会におけるクオリティー・オブ・ライフの改善を目的とした医療に大きく貢献することが期待されます。以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

1) 神経変性疾患の病態形成機構の解明およびその予防・治療薬開発に関する研究

アルツハイマー病の発症においてアミロイドβタンパク質 (Aβ) が重要な役割を果たしているという「アミロイド仮説」が認知されていますが、その毒性発現メカニズムについては未だ不明な点が多く残されています。本研究では、Aβの立体構造のうち神経毒性を発現しやすい「毒性コンホマー」に注目し、*in vitro* 実験系における神経細胞毒性ならびに酸化ストレスにおける、Aβの毒性コンホマーの役割を調べました。Aβの毒性コンホマーはGlu22付近で「毒性ターン構造」を取ることから、Glu22をターン形成しやすいE22P-Aβあるいはターンを形成しにくいE22V-Aβを用いました。これらを用いた検討により、Aβの神経細胞毒性ならびに酸化ストレス誘導において、Glu22付近でターン構造を取る毒性コンホマーは重要な役割を果たしていることが強く示唆されました。現在、*in vivo* におけるAβ毒性コンホマーの作用検討などアルツハイマー病の発症メカニズムの解明に向けた研究を進めています。

2) ニコチン性アセチルコリン受容体に関する研究

大脳皮質ニューロンにニコチンを長時間投与することでグルタミン酸神経毒性やAβ毒性に対して保護作用を発現すること、さらにドネベジルをはじめとする中枢作用型のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がニコチン受容体刺激を介して神経毒性を顕著に抑制することを明らかにしてきました。そこで、ニコチン受容体刺激によるニューロン保護効果の詳細な機序についての検討を行っています。

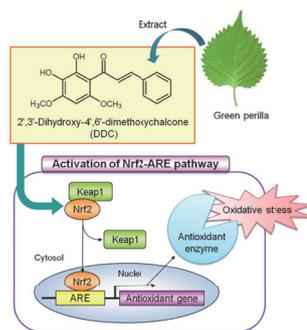
3) 食品由来化合物による神経保護に関する研究

神経変性疾患を克服するためには、発症の段階ではす

でニューロン死が起こっていることから、予防医学的な観点からの対応が必要です。さらに、神経変性疾患は数年以上の長い期間にわたって症状が徐々に進行することから、薬物治療のみだけでなく神経保護効果をもつ食品を補助的に用いることにより、進行の緩徐化を図ることも重要になると考えられます。当研究室では、認知症などの老齡化リスクへの対応として、神経保護、再生などの作用により脳機能を保護する効果をもった食品由来化合物を探索し、解析しています。これまでに、青ジソから新規機能性成分としてDDCの単離に成功し、DDCは細胞内の抗酸化酵素を誘導することを明らかにしました。現在、青ジソを含めたいくつかの食品素材由来の化合物による神経保護作用について研究を進めています。

4) ドパミンニューロンの生存および再生に関する研究

中脳黒質ドパミンニューロンが選択的に変性・脱落するパーキンソン病において、我々は、ドパミンニューロンが不安定で自動酸化を起こすドパミンを神経伝達物質として含有するため、他のニューロンより脆弱であることを報告しました。そこで、ドパミンの異常な酸化を制御する化合物をドパミン神経保護薬の候補として探索しています。また、パーキンソン病では、細胞におけるタンパク質品質管理の不全が示唆されています。細胞内のタンパク質分解に関わるプロテアソームやオートファジーがドパミンニューロン死に与える影響を解析し、新たな神経保護メカニズムを検討しています。さらに、失われた黒質線条体ドパミン神経投射の再生を目指した研究も進めています。ドパミンニューロンが線条体に軸索を伸展させ神経支配するメカニズムを独自の実験手法で検討しています。本研究から得られる知見は、幹細胞から分化したドパミンニューロンの細胞移植療法に応用できるのではないかと考えています。



青ジソ由来化合物DDCの細胞保護作用機序の模式図

青ジソから新規機能性成分としてDDCを抽出・単離した。DDCは、生体内抗酸化システムであるNrf2-

ARE経路を活性化する。転写因子であるNrf2は核内移行し、抗酸化遺伝子のプロモーター領域に存在する抗酸化応答配列(ARE)に結合することで、抗酸化酵素を発現誘導する。DDCを処置した細胞に酸化ストレスに対して抵抗性を獲得する。

主要論文

- Izuo et al., A Toxic Conformer of Aβ42 with a Turn at 22-23 is a Novel Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* **7**, 11811, 2017
- Okuda et al., PE859, A Novel Curcumin Derivative, Inhibits Amyloid-β and Tau Aggregation, and Ameliorates Cognitive Dysfunction in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8. *J Alzheimers Dis.* **59**, 313, 2017
- Izumi et al., Integrin α5β1 expression on dopaminergic neurons is involved in dopaminergic neurite outgrowth on striatal neurons. *Sci Rep.* **7**, 42111, 2017
- Murakami et al., Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid β42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci Rep.* **6**, 29038, 2016