

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17005

研究課題名（和文）GBA1変異メダカを用いた、パーキンソン病疾患修飾治療薬の探索

研究課題名（英文）Drug discovery to treat Parkinson's disease using gba1 knock-out medaka

研究代表者

中西 悦郎（Nakanishi, Etsuro）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40828935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、内因性 α シヌクレインの蓄積と神経細胞死を呈する、GBA1遺伝子を欠失したメダカGBA1(-/-)メダカを疾患モデル動物として用いることで、パーキンソン病の病態解明と、疾患修飾治療薬の開発につなげることを目的としている。化合物の有効性のスクリーニングとして、GBA1(-/-)メダカへ化合物の投与を行ない、生存期間への影響を評価した。期間中に6つの化合物の評価を実施した。その結果、生存期間の延長効果を認めた化合物に関しての生化学的解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病および神経型ゴーシェ病、いずれの疾患も現在までに疾患修飾治療薬は実用化されていない。GBA1(-/-)メダカはこれらの疾患の疾患修飾治療薬探索のための有用なモデル動物であり、本研究で生存期間の延長を見出した化合物は、これらの疾患の疾患修飾治療薬の候補になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to elucidate the pathogenesis of Parkinson's disease and develop disease-modifying drugs by using GBA1(-/-) medaka, which exhibits endogenous α -synuclein accumulation and neuronal cell loss, as a Parkinson's disease model animal. To screen the efficacy of the compounds, GBA1(-/-) medaka were treated with the compounds and their effects on survival were evaluated. Six compounds were evaluated during the study period. Biochemical analysis was performed on the compounds that showed an effect on survival rate.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：パーキンソン病 ゴーシェ病 GBA1 α シヌクレイン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は α -シヌクレイン (syn) を主要構成成分とするレビー小体の存在を特徴とする神経変性疾患である。syn の発現増加や分解障害、酸化ストレスなどが、 α -Syn の蓄積と凝集体形成を促進し、神経細胞死を引き起こすと考えられている。人口の高齢化に伴い、今後さらなる患者数の増加が見込まれることから、その病態の解明と疾患を修飾できる治療法の開発が急務であるが、未だ疾患修飾治療は実現していない。申請者のグループは、これまでに *GBA1* を欠失したメダカ (*GBA1*(-/-)メダカ) を開発し報告した。*GBA1* 遺伝子の変異は PD 発症の強力なリスク因子であり、本邦においては、孤発性 PD の約 10% の患者に *GBA1* 遺伝子の変異があると報告されている。*GBA1* を欠失したマウスは出生後すぐに死亡するため経時的な病態の観察をすることができない。一方、この *GBA1*(-/-)メダカは、月単位で病態の観察が可能である (Uemura N et al., *PLoS Genet* 2015.)。さらには、運動症状として泳ぎ方の異常を呈し、経時的な神経細胞死、オートファジーの障害と syn の蓄積を認めることを明らかとした (Uemura N et al., *PLoS Genet* 2015.)。このモデルメダカは、PD の発症に関連した遺伝子変異を持ち、神経細胞死と内因性の syn の蓄積を呈する初めての脊椎動物モデルである。*GBA1*(-/-)メダカを用いて薬剤スクリーニングを行うことで、*GBA1* 変異に関連した PD の新たな疾患修飾治療の開発が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らのグループが作成した *GBA1*(-/-)メダカを用いて、薬剤投与による病態の修飾効果を評価することで、*GBA1* 変異が PD に至るのに重要な病態経路を明らかとするとともに、新たな PD 治療の開発につなげることである。

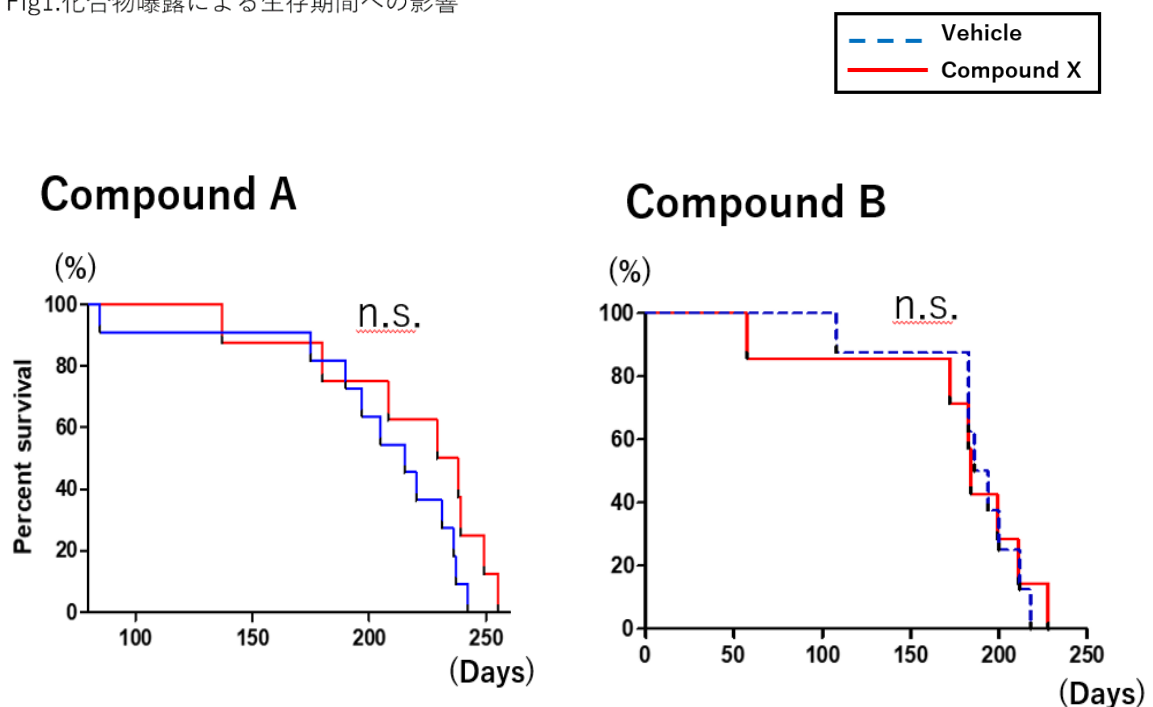
3. 研究の方法

これまでの検討から *GBA1*(-/-)メダカは受精後約 1.5~2 ヶ月で発症することを明らかとしている。このことから、泳ぎ方の異常を生じる前の受精後 1 か月齢から、個別飼育の *GBA1*(-/-)メダカに、薬剤を飼育水中で暴露し、薬剤効果のスクリーニングを行い、解析を行った。生化学解析は受精後月齢 3 か月で行った。生存期間の評価の比較対象群は、同腹兄弟、かつ同一期間に、偽薬の暴露を行った群とした。

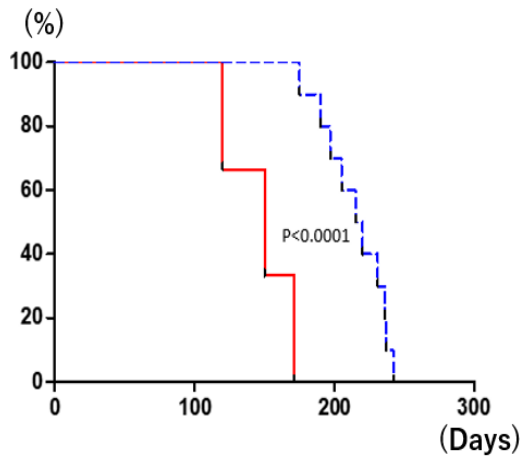
4. 研究成果

1) 薬剤効果のスクリーニングとして、化合物暴露による生存率への影響を評価した。期間中に 6 種類の化合物についての評価を完遂し、1 つの化合物について、生存期間の延長効果を認めた (Fig1)。

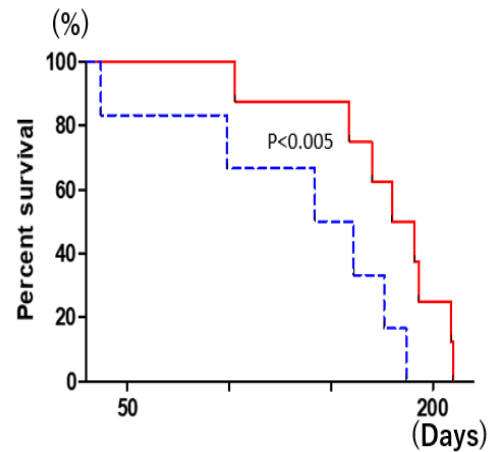
Fig1.化合物暴露による生存期間への影響



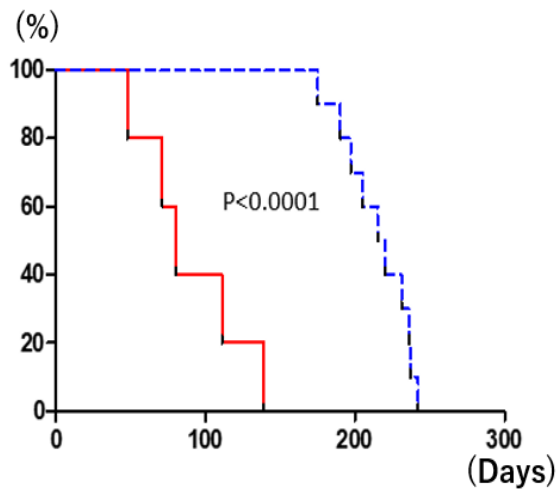
Compound C



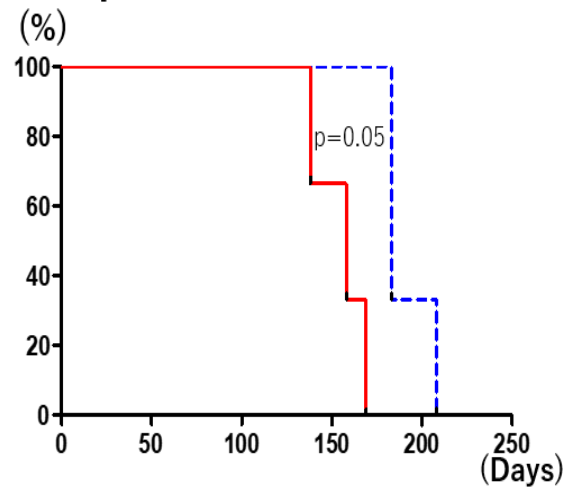
Compound D



Compound E

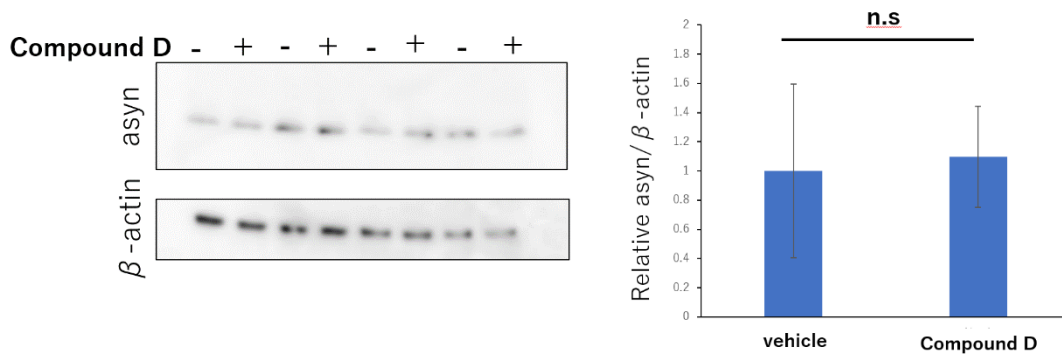


Compound F



2) 生存期間の延長効果を認めた化合物 D について、PD で重要な病因たんぱくとされている、asyn の定量を行った。その結果、asyn の量的変化は認めなかった (Fig. 2)。このことから、生存率の改善は asyn の量的低下を介した効果ではないことが想定され、化合物 D は asyn の下流で細胞障害の抑制に関与している可能性が示唆された。

Fig2. Compound Dを曝露することによるasynの変化



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 中西悦郎、上村紀仁、山門穂高、高橋良輔
2 . 発表標題 GBA1ノックアウトメダカを用いたGBA1関連αシヌクレイノパチーの疾患修飾薬の探索
3 . 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Etsuro Nakanishi, Masanori Sawamura, Yosuke Taruno, Norihito Uemura, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi
2 . 発表標題 Drug discovery to treat GBA1-related α-synucleinopathy using gba1 knock-out medaka
3 . 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------