

NAD⁺消費酵素SARM1を介した 神経変性メカニズムの解明と創薬への応用

演者: 村田等 先生

岡山大学学術研究院 医歯薬学域 細胞生物学分野 講師

日時: 2023年11月24日(金) 16:20-17:20

野田キャンパス 2号館2階 南セミナー室

※他キャンパス向けにZoomでライブ配信いたします。

脳神経疾患は難治性で本質的治療法のない疾患が非常に多い。神経変性過程では、まず軸索や樹状突起が障害され、次いで細胞体が障害される例が様々な脳神経疾患で観察される。軸索変性と再生は可逆的な部分もあり、軸索変性段階で介入できれば、その後の細胞体の変性を抑え、脳神経疾患の治療に貢献できる可能性がある。我々はミトコンドリアの恒常性維持の破綻が軸索変性や細胞死に関与するメカニズムを研究してきた。家族性パーキンソン病原因遺伝子産物であるPINK1やParkinの変異によるマイトファジー不全は不良ミトコンドリアを蓄積させ、神経変性に関与する。またPINK1と相互作用する分子として見出したSARM1は補酵素NAD⁺を分解する酵素活性を有し、ミトコンドリア呼吸を阻害して軸索変性や細胞死誘導に関与する。SARM1は通常は不活性型であるが、我々はJNKによるSARM1リン酸化を介した活性化機構を見出し、活性型SARM1を用いた阻害剤スクリーニング法を開発した。スクリーニングで見出した化合物XはSARM1のNAD⁺分解活性を強力に抑制し、ミトコンドリア機能を回復させた。化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は抗がん剤を用いる治療に伴って頻発する有害反応の1つで、軸索変性が病態進行に関与する。現在、CIPN治療薬として承認されている薬剤はないため、SARM1を標的とした治療薬の開発を目指して、CIPNモデルに対するSARM1阻害効果を検証したところ、化合物Xは抗がん剤誘発性の軸索変性や細胞死を抑制し、CIPNモデルマウスの痛覚過敏症状や表皮内神経線維の状態を改善した。現在、化合物Xをツール化合物として更なる解析を行っており、SARM1を標的とした脳神経疾患の治療薬開発に向けて研究を進めている。

本セミナーは学部生、大学院生の聴講も歓迎します

主催: パラレル脳センシング技術研究部門

本講演は公開セミナーです。他大学からの参加の場合は世話人までご一報ください。

ZoomミーティングID: 後日メールでお知らせします。

世話人: 生命医科学研究所 中村 岳史 tnakamr@rs.tus.ac.jp

