

令和4年10月5日
Oct. 5, 2022

大学院学生各位
To All Graduate Students

令和4年度

基盤医学特論 開講通知

Information on Special Lecture Tokuron 2022.4-2023.3

題目：蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的とした
神経変性疾患の治療戦略

Title : Therapeutic strategy for neurodegenerative diseases targeting protein misfolding and aggregation.

講師：永井 義隆 先生 近畿大学医学部 脳神経内科 主任教授
Teaching Staff : Yoshitaka Nagai, Professor, Department of Neurology, Kindai University
Faculty of Medicine

日時：令和4年10月28日（金）17時00分より
Time and Date : from 17:00, Friday, October 28

場所：環境医学研究所 南館大会議室（東山）
Room : Research Institute of Environmental Medicine, South Building,
Seminar Room 204, (Higashiyama Campus)

使用言語：日本語 Language : Japanese

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン病（CAGリピート病）など多くの神経変性疾患において、蛋白質のミスフォールディング・凝集に起因する共通の普遍的な神経変性メカニズムが考えられている。私は、単一遺伝子変異により発症するために分子生物学的解析かつ早発型遺伝子改変実験モデルの作成に適したポリグルタミン病をモデルとして、普遍的な神経変性メカニズムの解明、治療法の開発を目指した研究を進めてきた。

蛋白質構造解析、分子細胞生物学解析、ショウジョウバエ、マウス、マーマセットなど動物モデル解析、化合物スクリーニングなど、多彩な解析手法を駆使して、ミスフォールド蛋白質がアミロイド凝集前のモノマーレベルで β シート構造への異常構造転移を経て毒性を獲得することを明らかにし、異常 β シート構造転移を阻害するアルギニンの治療効果を実証し、現在医師主導治験を進めている。

一方、遺伝子非翻訳領域内のリピート配列異常伸長を原因とするノンコーディングリピート病においても、リピート関連非AUG依存性（RAN）翻訳によりリピートペプチドが産生され、これが生理的な蛋白質/RNAの液-液相分離を破綻させるという、ポリグルタミン蛋白質と同様のメカニズムが示唆されている。私たちは、TDP-43が脊髄小脳失調31型の原因となるUGGAAリピートRNAに結合してRNAシャペロンとして働き、蛋白質/RNAのバランスを補正して神経変性を抑制することを見出した。

本講義では、私たちが行ってきた神経変性疾患の病態・治療研究を紹介する。

【参考文献】

1. Nagai Y., et al. J. Biol. Chem. 275 (14): 10437-10442 (2000)
2. Nagai Y., et al. Nat. Struct. Mol. Biol. 14 (4): 332-340 (2007)
3. Takeuchi T., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 112(19): E2497-2506 (2015)
4. Ishiguro T., et al. Neuron 94(1): 108-124 (2017)
5. Minakawa E.N., et al. Brain 143(6):1811-1825 (2020)
6. 永井義隆. 実験医学 38(13): 2152-2158 (2020)

* 関係講座・部門等の連絡担当者：環境医学研究所 病態神経科学分野 山中宏二 (3867)

Contact: Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine. (Phone; Ext.3867)

【注意】 Notice 事前の申込みは不要です。No registration required.

医学部学務課大学院係
Student Affairs Division, School of Medicine