

令和5年8月9日

国立大学法人浜松医科大学
医療法人さわらび会
日本大学生物資源科学部

細胞間情報伝達関連分子とパーキンソン病関連分子との結合を発見 ～リン酸化酵素阻害剤オシメルチニブによりその結合が抑制される～

<研究成果のポイント>

- 細胞間の情報伝達に関わる UBL3 が発現しないマウスの脳組織では、パーキンソン病の病態進行に関連する α -シヌクレインのリン酸化状態が、特定の脳領域で上昇していることを明らかにしました。
- UBL3 と α -シヌクレインが結合することを明らかにしました。
- UBL3 と α -シヌクレインが結合することを、発光を用いて迅速に評価できる測定系を構築しました。
- 32 種の承認薬剤を使って UBL3 と α -シヌクレインの結合の変化を検証したところ、リン酸化酵素阻害剤のオシメルチニブが半分程度にまで結合を抑制することを明らかにしました。
- 今回の研究成果は、パーキンソン病の病態進行を抑制する治療薬開発に貢献することが期待されます。

※本研究成果は、国際学術誌 *biomedicines* において日本時間 2023 年 6 月 10 日に発表されました。

<概要>

浜松医科大学医学部細胞分子解剖学講座（瀬藤光利教授）らの研究グループは、2018 年に細胞間情報伝達に関わることを発見した UBL3 タンパク質と、パーキンソン病の病態進行に関与することが知られている α -シヌクレインとが結合することを発見し、その結合が承認抗がん剤であるオシメルチニブによって抑制されることを明らかにしました。

本成果は、2023 年 6 月 10 日に国際学術誌 *biomedicines* にオンライン掲載されました。

<研究の背景>

細胞よりも小さな膜小胞（エクソソームなど）によって、分子のやり取り（細胞間情報伝達）が細胞間で行われています。この細胞間情報伝達が、癌や神経変性などの病態が伝播していく機構に関わっていると考えられています。浜松医科大学医学部細胞分子解剖学講座（瀬藤光利教授）らの研究グループは、2018 年に UBL3 タンパク質が細胞間情報伝達に関わることを発見しました。この UBL3 を制御することで病態の伝播を抑制できると考え、UBL3 と結合する疾患関連タンパク質を継続して調査してきました。

<研究の成果>

本研究では、まず、UBL3 が発現しないよう遺伝子改変させたマウスの脳組織で、パーキンソン病の病態に関連する α -シヌクレインのリン酸化状態が特定の脳領域（黒質）で上昇

していることを発見しました（図1）。次に、UBL3と α -シヌクレインが結合すると考え、その結合を生化学的に検証し確かめました。さらに、タンパク質同士が結合すると発光する技術を用いて、UBL3と α -シヌクレインが結合することを迅速に評価できる測定系を構築しました（図2）。この測定系を用いて、32種の承認薬剤を使ってUBL3と α -シヌクレインの結合の変化を検証したところ、リン酸化酵素阻害剤のオシメルチニブが半分程度にまで結合を抑制することを明らかにしました（図3）。

<今後の展開>

運動機能障害などの症状が進行していくパーキンソン病では、神経細胞が変性死する病態の神経組織内伝播を抑制することは、重要な治療戦略の一つと考えられています。今回の研究成果は、神経変性などの病態が伝播する際に関与するとされる細胞間情報伝達を標的とした新しいタイプの治療薬開発に貢献できることが期待されます。また、既存薬や開発中もしくは開発中止となった医薬品・化合物を、当初想定していた疾患とは異なる疾患の治療薬として転用する「ドラッグリポジショニング」の観点から開発していくことも期待されます。

<用語解説>

UBL3: 117個のアミノ酸からなる小さなタンパク質です。細胞外に放出される前の膜小胞（エクソソームなど）にタンパク質を輸送することが知られています。

パーキンソン病: 主に運動機能に障害があらわれます。患者さんの剖検脳を調べると、 α -シヌクレインが凝集したものと神経細胞の変性死が観察されます。

オシメルチニブ: 非小細胞肺癌に対する治療薬剤。がん細胞の表面にあるEGFRと呼ばれるリン酸化酵素を阻害します。

<発表雑誌>

Biomedicines (DOI: 10.3390/biomedicines11061685)

<論文タイトル>

UBL3 Interacts with Alpha-Synuclein in Cells and the Interaction Is Downregulated by the EGFR Pathway Inhibitor Osimertinib

<著者>

陳 賓、マフムドゥール ハサン、張 恒森、翟 晴、エ-エスエム ワリウラ、平 亜霜、張 弛、大山壮歩、モスト アフサナ ミミ、友近 祐奈、長島 優、中村 友彦、華表 友暁、小川 健司、金田 大太、吉田 稔、瀬藤 光利

<研究グループ>

本研究は科研費基盤研究（B）JP22H02793（代表：瀬藤光利）、AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 JP22nk0101641（代表：瀬藤光利）、AMED-CREST JP20gm0910004（代表：瀬藤光利）の助成を受けたものです。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学細胞分子解剖学講座・国際マスイメージングセンター
教授・センター長 瀬藤 光利

Tel: 053-435-2086、Fax: 053-435-2468

E-mail: setou@hama-med.ac.jp

<参考図>

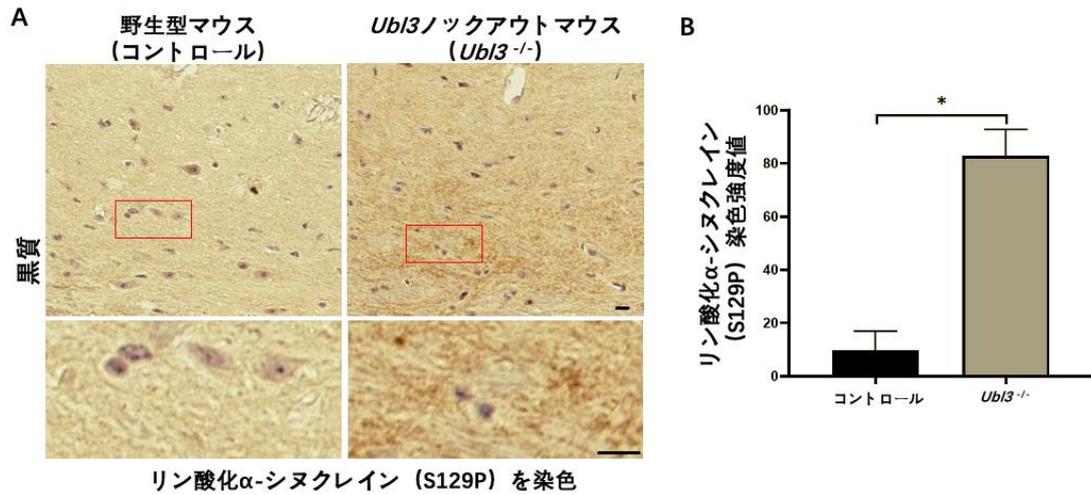


図1. (A) 野生型マウスと UBL3 が発現しないよう遺伝子改変させたマウス (*Ubl3* ノックアウトマウス、*Ubl3*^{-/-}) の特定の脳領域 (黒質) では、リン酸化 α-シヌクレインが強く染色された。(B) 数値化したもの。

*p<0.05

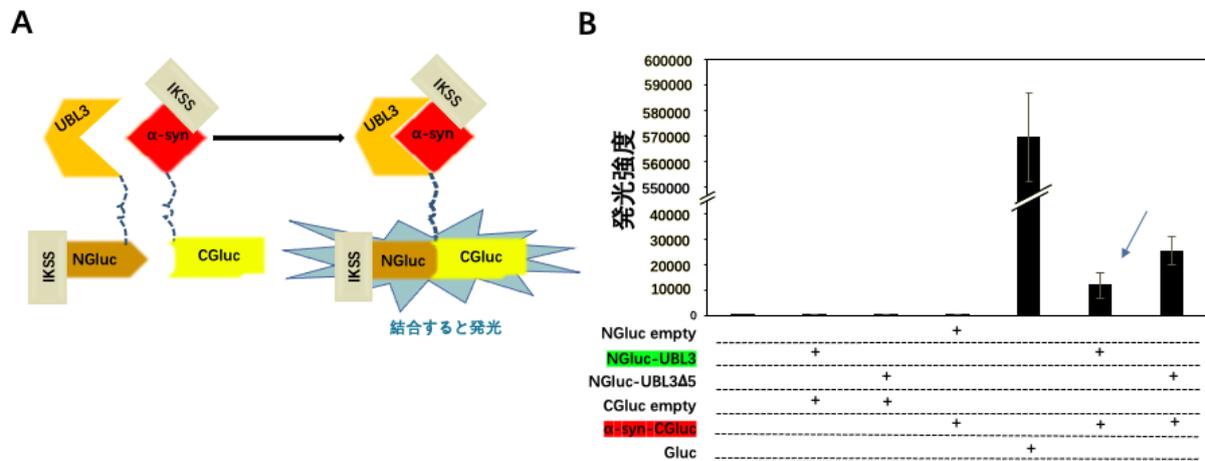


図2. (A) UBL3 と α-シヌクレインの結合を発光により迅速に測定する方法。(B) UBL3 (NGluc-UBL3) と α-シヌクレイン (α-syn-CGluc) の両方を培養細胞に発現させると、発光を検出 (矢印)。

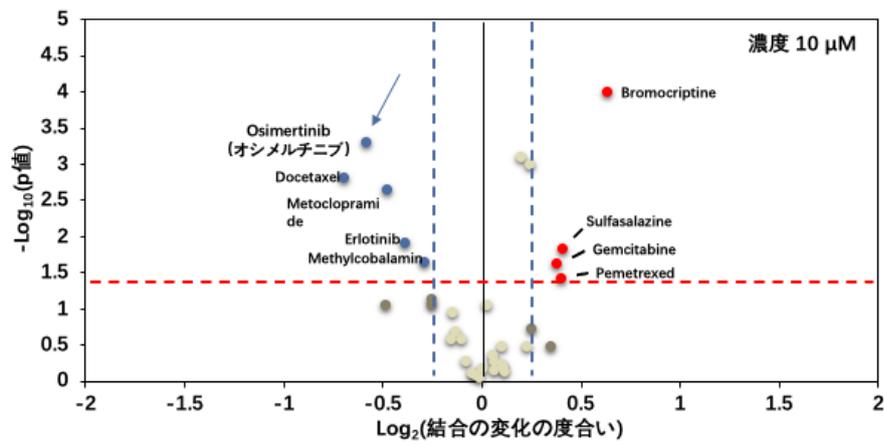


図 2. 32 種類の承認薬剤に対して、UBL3 と α -シヌクレインとの結合を評価。オシメルチニブは UBL3 と α -シヌクレインの結合抑制の度合いが大きかった。この後、細胞数で補正してみるとオシメルチニブ（矢印）が最も抑制効果を示す結果となった。