

「疾患における代謝産物および代謝制御に基づく革新的医療技術の創出」

H26 年度  
実績報告書

平成26年度採択研究代表者

服部信孝

学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科  
教授

パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定

## § 1. 研究実施体制

### (1)「服部信孝」グループ

- ① 研究代表者：服部信孝（学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科、教授）
- ② 研究項目
  - ・PD を含む患者血清の GC/LC-MS を用いたメタボローム解析
  - ・PD を含む患者血漿の CE-TOFMS を用いたメタボローム解析
  - ・PD を含む患者血漿の LC-TOFMS を用いたメタボローム解析
  - ・種々の PD モデル細胞の細胞ライセート・培養上清のメタボローム解析
  - ・化合物スクリーニングシステムの構築

### (2)「高橋良輔」グループ

- ① 主たる共同研究者：高橋 良輔（京都大学大学院医学研究科、教授）
- ② 研究項目
  - ・新規パーキンソン病モデルマウスの作製と M-BM の検証
  - ・パーキンソン病患者由来 iPS 細胞の樹立と M-BM の検証
  - ・孤発性パーキンソン病リスク因子である GBA 変異メダカの作製と解析

### (3)「戸田達史」グループ

- ① 主たる共同研究者：戸田 達史（神戸大学大学院医学研究科、教授）
- ② 研究項目
  - ・研究項目：候補代謝産物 BM の核酸を用いた検証

### (4)「徳田隆彦」グループ

- ① 主たる共同研究者：徳田 隆彦（京都府立医科大学大学院医学研究科、教授）

② 研究項目

- ・候補代謝産物 BM の脳脊髄液を用いた検証

(5)「カルニンチ」グループ

- ① 主たる共同研究者:カルニンチ ピエロ ((独)理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター、副センター長)

② 研究項目

- ・候補代謝産物 BM の核酸およびシステムズバイオロジーを用いた検証

(6)「井本正哉」グループ

- ① 主たる共同研究者:井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部、教授)

② 研究項目

- ・パーキンソン疾患(PD)モデル細胞系を用いた神経細胞死阻害物質の探索実験
- ・化合物探索システムの構築

## § 2. 研究実施の概要

### 研究の背景・目的

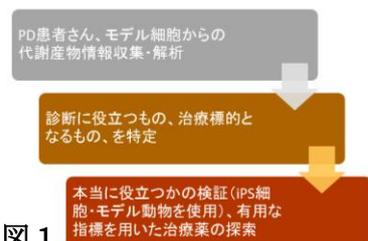


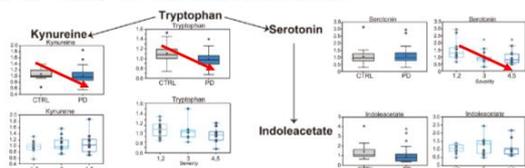
図 1

当チームでは我が国でも 2 番目に多い神経変性疾患であるパーキンソン病(以下 PD)について、①患者さんの診断に役立つ血漿中の代謝産物マーカーを同定すること、②患者さんの病状を客観的に把握できる血漿中の代謝産物マーカーを同定すること、③治療の標的あるいは指標となる血液中の代謝産物を特定し、それに対する治療薬となり得る化合物を同定すること、を目的として図 1 の流れで研究を進めています。

### 研究の進め方・結果

①患者さん血液を用いた検討: 2014 年度は、まず PD/PD と鑑別が重要になる疾患の患者さん、並びに正常ボランティアの方から血液を採取し、適切な処置を経て血漿・血清・核酸 (DNA、

#### I. 芳香族アミノ酸代謝経路の変化



#### II. キサンチン代謝経路の変化

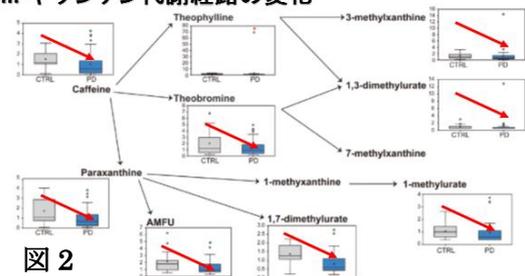


図 2

RNA)を得ました。血清および血漿について特殊なクロマトグラフィーと質量分析計を組み合わせ装置を用いて PD 患者さん特異的な代謝産物の変化をそれぞれ 1 回ずつ施行しました。

培養細胞での PD モデルを用いた検討: 血清の解析では、合計 3 パターンの PD 患者さん由来の代謝産物変化 (芳香族アミノ酸の一部が重症度とともに低下、キサンチン代謝経路全体の低下、ビリルビン/ビリベルジン比上昇)を同定することが出来ました (文献 1。図 2 に示す)。

②PD モデル(実験細胞・iPS 細胞・実験動物)を用いた検討: 2014 年度は主に培養細胞・培養

上清で代謝産物の変化を正確に測定出来るかの検証、来年度以降に代謝産物の測定を行うモデル動物樹立とその病気のメカニズム特定を図りました。以上から、1)ヒトデータと比較しうる代謝産物変化、2)新規 PD 関連 iPS 細胞 (5 種以上)、3)新規 PD モデルマウス (3 種以上)を樹立し、うち 1 タイプから PD と非常に関係がある  $\alpha$ -synuclein が蓄積することを見出しました (文献 2)

### 研究結果の解釈

合計 2 回の PD 患者さん由来の血清または血漿成分から、カフェインを含むキサンチン代謝の異常・芳香族化合物であるセロトニン代謝の異常を重複する形で同定することが出来ました。本結果が診断に役立つかを更なる多数の患者さんの協力を得て検証するとともに、患者さんの核酸由来情報や上記のモデルを駆使しながら、これら代謝産物の中から本当に臨床的意義のあるものを決定します。さらに同代謝産物を変化させ、病気の改善効果を示す将来的な PD 治療薬に繋がる可能性のある薬剤候補化合物を探索し、決定します。

文献 1: Hatano T et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)

文献 2: Uemura N, et al. *PLoS Genet* 11(4): e1005065