

—千里ライフサイエンス新適塾—
「難病への挑戦」第27回会合

「真の変性疾患治療ターゲットを
オミックス統合から捉える」

講師 岡澤 均（おかざわ ひとし）
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
神経病理学分野 教授
同 脳統合機能研究センター センター長

日時 2016年9月8日（木） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）
懇親会 6階 603・604号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

真の変性疾患治療ターゲットをオミックス統合から捉える

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野
同 脳統合機能研究センター
教授・センター長 岡澤 均

神経変性疾患は、頻度の上から、アルツハイマー病、パーキンソン病を初めとする Common Disease と、脊髄小脳失調症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの Rare Disease に大別できる。アルツハイマー病患者は国内で600万人に達すると言われ、一方、脊髄小脳変性症のあるタイプは数百人程度しかいない。したがって、後者は治療開発の採算性が極めて悪いと考えられる。しかし、患者さんの苦しみは同様であり、両者の問題解決を同じく目指すことが望まれる。

神経変性疾患は神経細胞内外に沈着する異常タンパク質（疾患タンパク質）の種類により病理学的に定義され分類されてきた。さらに、遺伝性変性疾患では、疾患タンパク質そのもの、もしくは、その代謝酵素の遺伝子変異が原因である例が繰り返し報告されてきた。したがって、神経変性疾患病態の入り口（上流病態）は、各疾患に特異的である。一方、タンパク質蓄積に伴う細胞生化学的過程は非常に類似しており、疾患タンパク質のミスフォールド、タンパク質分解過程の障害、小胞体・ミトコンドリアのストレス反応、RNA代謝、シナプス障害、細胞死、さらに伝播などは、いずれの疾患でも共通する。つまり、病態の出口（下流病態）は共通と想定される。このような共通病態を治療ターゲットとすることで、Common Disease のみならず Rare Disease の治療開発が可能となりうる。

私たちは約15年前から、網羅的解析（オミックス）より得られる大量データの分析によって、変性疾患の共通病態解明と疾患を超えた治療ターゲット分子の同定を目指してきた。特にプロテオーム・インタラクトーム解析から、DNA損傷修復不全を新たな共通病態として提唱してきたが(Qi et al, *Nat Cell Biol* 2007; Enokido et al, *J Cell Biol* 2010; Fujita et al, *Nat Commun* 2014 など)、最近のヒト患者コホートGWAS解析から同病態が支持されている(*Cell* 2015, *Ann Neurol* 2016)。また、私たちがアルツハイマー病態で見出したPKC活性化も(Tagawa et al, *Hum Mol Genet* 2015)、晩発型家族性アルツハイマー病家系の全ゲノムシーケンスから支持されている(*Sci Signal* 2016)。本講演では、これらの例を解説することともに、病態解明と治療開発におけるオミックス統合戦略の可能性について議論したい。

【講師略歴】

- 1984年 東京大学医学部医学科 卒業
1984年 東京大学医学部附属病院内科研修医
1986年 東京大学神経内科入局
1991年 東京大学医学部生化学教室、医学博士学位取得(Oct-3/4の発見)
1991年 Max-Planck Institute for Psychiatry (ドイツ・ミュンヘン) 常勤研究員
1994年 東京大学神経内科助手 医局長
2001年 東京都神経科学総合研究所 (現・東京都医学総合研究所)
分子治療研究部門 部門長
2003年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野 教授(～現在に至る)
2014年 東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター センター長(～現在に至る)

【受賞】

- 2011年 日本神経学会榎林賞

【所属学会】

日本神経学会、日本神経科学学会、日本神経化学会、日本認知症学会、北米神経科学学会 (Society for Neuroscience)、日本ケミカルバイオロジー学会

【主要論文】

1. Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frints SG, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu SI, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM, Okazawa H. (2015) In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry*. 20:459-71. doi: 10.1038/mp.2014.69.
2. Ito H, Fujita K, Tagawa K, Chen X, Homma H, Sasabe T, Shimizu J, Shimizu S, Tamura T, Muramatsu SI, Okazawa H. (2014) HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med*. 7:78-101. doi: 10.15252/emmm.201404392.
3. Mizuguchi M, Obita T, Serita T, Kojima R, Nabeshima Y, Okazawa H (2014) Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD. *Nat Commun*. 5:3822. doi:10.1038/ncomms4822.

4. Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor JP, Wanker EE, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada AR, Okazawa H (2013) A functional bdeficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA damage repair in multiple polyglutamine diseases. *Nat Commun.* 4:1816. doi:10.1038/ncomms2828.
5. Enokido Y, Tamura T, Ito H, Arumughan A, Komuro A, Shiwaku H, Sone M, Foulle R, Sawada H, Ishiguro H, Ono T, Murata M, Kanazawa I, Tomilin N, Tagawa K, Wanker EE, Okazawa H (2010) Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. *J Cell Biol.* 189: 425-43.
6. Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H. (2007) Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nat Cell Biol.* 9: 402-14.
7. Okazawa H, Rich T, Chang A, Lin X, Waragai M, Kajikawa M, Enokido Y, Komuo A, Kato S, Shibata M, Hatanaka H, Mouradian MM, Sudol M, Kanazawa I (2002) Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP-1 affects transcription and cell death. *Neuron.* 34: 701-13.
8. Okazawa H, Okamoto K, Ishino, F, Ishino-Kaneko T, Takeda S, Toyoda Y, Muramatsu M, Hamada H (1991) The oct-3 gene, a gene for an embryonic transcription factor, is controlled by a retinoic acid repressible enhancer. *EMBO J.* 10: 2997-3005.
9. Okamoto K, Okazawa H, Okuda A, Sakai M, Muramatsu M, Hamada H (1990) A novel octamer binding transcription factor is differentially expressed in mouse embryonic cells. *Cell.* 60: 461-72.