

## GS03-3 脂肪酸結合タンパク質リガンドのパーキンソン病マウスに対する治療効果

○松尾 和哉<sup>1</sup>, 矢吹 悌<sup>1</sup>, 泉 久尚<sup>1</sup>, 篠田 康晴<sup>1</sup>, 宮地 弘幸<sup>2</sup>, 福永 浩司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大院薬, <sup>2</sup>東大創薬機構構造展開ユニット

**【背景・目的】**アラキドン酸 (AA) などの多価不飽和脂肪酸は  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$  S) の凝集を促進する。AA の細胞内輸送は心臓型脂肪酸結合タンパク質 (FABP3) により行われる。私たちは以前、AA 処置による  $\alpha$  S の凝集と細胞死が FABP3 過剰発現により促進されることを報告した。本研究では FABP3 が  $\alpha$  S の凝集に関与していることに着目し、新規 FABP3 リガンド MF 化合物を合成し薬効評価を行った。

**【方法】** 合成した MF 化合物のうち、FABP3 への親和性が高い MF1 と親和性が低い MF3 に加え、既存のパーキンソン病治療薬 L-DOPA を 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 投与マウスに対し慢性投与し、薬効を比較した。

**【結果】** MF1 慢性投与は L-DOPA と同様に MPTP 投与マウスにおける運動障害を改善した。MPTP 投与マウスの黒質ドパミン神経の細胞体に  $\alpha$  S が蓄積していたが、MF1 慢性投与はこれを抑制し神経細胞死が抑制された。一方、MF3 および L-DOPA の慢性投与では抑制されなかった。さらに、毒性本体と考えられる  $\alpha$  S の多量体形成や過剰リン酸化反応 (S129) に対しても MF1 は抑制効果を有した。

**【結論】** MF1 は既存のパーキンソン病治療薬 L-DOPA とは異なり、MPTP によるドパミン神経細胞死を抑制し、これは  $\alpha$  S の凝集体形成抑制効果と相関した。本研究により、新規 FABP3 リガンドがパーキンソン病に対する疾患修飾薬となりうる可能性が示唆された。