

令和 元年 11月 25日	発表者 千葉瑠利
【Journal】 <i>Cell Chem. Biol.</i> 2019 , 28, 1-13	
【Title】 Development of MAP4 Kinase Inhibitors as Motor Neuron-Protecting Agents	
【Affiliation & Authors】 Pieter H. Bos, <i>et al.</i>	
<p>【Abstract】</p> <p>細胞内でミスフォールドされたタンパク質が蓄積した状態が引き起こす小胞体(ER)ストレスは、変性タンパク質応答(UPR)を介したアポトーシスを細胞に誘導する。ER ストレスによる神経細胞のアポトーシスは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性障害の発症に寄与する。筆者らは、ER ストレスとそれに伴う UPR からの神経細胞の保護に着目し、ALS の治療薬の開発と作用機構の解析を試みた。筆者らは、ALS を引き起こす神経細胞の中でも運動ニューロンが ER ストレスに敏感であることを見出したため、ER ストレスから運動ニューロンを保護する化合物をスクリーニングした。ER ストレス誘導剤として、ER へのカルシウム輸送を阻害しアポトーシスを誘導する CPA(cyclopiazonic acid)を用いた。その結果、4 化合物がヒットした。化合物の作用点を特定するため、4 化合物とその類縁体を用いた階層的クラスタリングにより 300 以上のキナーゼを対象に阻害標的となる酵素群を特定した。これらのキナーゼを阻害し、かつ <i>in vivo</i> で試験可能なキナーゼ阻害剤の運動ニューロンにおける ER ストレス誘導性アポトーシス阻害を評価する 2 次スクリーニングを実施した。その結果、azaindole・indole・piperazine を有する URM-099 が強力なキナーゼ阻害活性を示した。URM-099 のキナーゼ阻害選択性・薬物動態の向上のため、計算化学による分子設計と、CPA が引き起こす ER ストレスによる運動ニューロンのアポトーシス誘導に対する阻害活性の評価結果を組み合わせることにより、強力な URM-099 類縁体 61 種を合成した。中でも azaindole・piperazine を有する Prostetin は代謝安定性、経口バイオアベイラビリティ、血液脳関門浸透能に優れており、高い運動ニューロン保護活性を示した。Prostetin は MAP キナーゼ経路の MAP4K を阻害することで運動ニューロンのアポトーシスを制御することが示唆された。また、Prostetin は炎症反応に関与する MLK3 も併せて阻害することで抗炎症効果を有しており、より効果的な運動ニューロンの保護に寄与する可能性が示唆された。したがって、Prostetin は ALS など神経変性疾患の新たな治療薬への応用が期待される。また、運動ニューロンにおける ER ストレス誘導性アポトーシスの阻害に MAP4K の阻害が有効であることが示唆された。</p>	