

58 神経変性疾患における FABP3 の機能解明と治療薬の開発

福永 浩司

脂肪酸結合蛋白質 (FABP) はアラキドン酸、ドコサヘキサエン酸 (DHA) などの多価不飽和脂肪酸の細胞内輸送に関わる。脳内では3種の FABP (FABP3、FABP5、FABP7) が発現している。FABP3 は主に神経細胞に、FABP5 と FABP7 はグリア細胞に発現する。*FABP3*、*FABP5*、*FABP7* 遺伝子の変異が統合失調症や自閉症など精神疾患発症に関わるという報告がある。しかし、神経変性疾患における FABP3 の機能は不明である。私達は FABP3 がパーキンソン病の原因となる細胞内封入体を形成する  $\alpha$  シヌクレインと結合すること、両者を神経細胞に共発現すると凝集体を形成することを見いだした (J Biol Chem 2014)。本研究ではパーキンソン病における FABP3 の機能的役割を解明し、FABP3 の標的とする治療薬の探索を行った。

パーキンソン病を発現する神経毒である 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を *FABP3* 欠損マウスに投与しても、パーキンソン病様症状は見られない。すなわち、酸化ストレス障害によって誘発される  $\alpha$  シヌクレイン細胞内蓄積は *FABP3* 欠損マウスの黒質ドパミン神経では見られない。つぎに、FABP3 に特異的に結合する FABP3 リガンドを開発し、凝集への効果を検討した。パーキンソン病モデル細胞および動物において、 $\alpha$  シヌクレイン細胞での発現と凝集を抑制することを確認できた。従って FABP3 リガンドはパーキンソン病の疾患修飾治療薬となる可能性を示すことができた。

パーキンソン病モデル細胞における FABP3 による  $\alpha$  シヌクレインの凝集促進  
(PC12 細胞に myc- $\alpha$  シヌクレインと Flag-FABP3 を過剰発現した)

