

**【研究関連キーワード】**

小胞体ストレス・オートファジー・肥満・糖尿病・アルツハイマー病・  
パーキンソン病・自閉症・老化



**【研究内容】**

タンパク質の品質管理機構の破綻によって生じる疾患の病因とその治療薬の  
解明。

**【研究目的】**

生体におけるタンパク質の品質管理機構に着目し、本システムが破綻したときの病態・疾患発症機序を明らかに  
する。さらに、本疾患に対する治療候補薬を解明する。主に中枢神経系に着目した検討を行う。

**【今後の展開】**

1. 小胞体ストレスによる代謝性疾患や神経変性疾患の発症要因の分子メカニズムの解明・小胞体ストレスを標  
的とした治療候補物質の解明。
2. 小胞体選択的オートファジーによる疾患発症機構解明と創薬候補の探索。
3. 中枢神経系に着目した難治性疾患の発症機序・治療候補物質の解明。
4. 老化機構解明による老化関連疾患の発症機序の解明。
5. BRET 等のシステムによる生体応答機構解明。

**【主な研究テーマ／実績テーマと内容】**

1. 肥満の発症機構解明と創薬  
肥満の病態において抗肥満因子であるレプチンが効きにくくなる状態、すなわち「レプチン抵抗性」がその  
発症要因として問題視されているなか、私たちは小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因である可能性を見  
出した (Mol Pharmacol. 2008, 74: 1610-1619)。さらに小胞体ストレス改善候補薬を明らかにし、本薬物  
が培養細胞ならびにマウスレベルでレプチン抵抗性ならびに肥満を軽減できることを明らかにした (EMBO  
Mol Med. 6:335-346, 2014)。現在、BRET システム等を用いて、小胞体ストレス応答システムとレプチンシ  
グナル応答システムの分子機構の解明を行っている。
2. 神経変性疾患の発症を抑制できる新規因子・化合物の解明  
予備検討の結果、末梢組織から神経保護因子が分泌されている可能性を示唆するデータを得ている。そこで  
現在、その神経保護因子の同定を試みている。  
私たちは、ケミカルシヤペロン活性を有する薬物スクリーニングより、神経保護候補物質を見出している。  
現在、本物質の神経保護効果や神経変性疾患抑制効果について細胞レベル・線虫レベルで検証している。
3. 難治性疾患の治療候補薬の解明  
現在、新しいスクリーニングシステムを構築し、難治性疾患（自閉症・パーキンソン病等）の治療候補薬の  
解明を目指して検討を行っている。

**【企業との共同研究の実績】**

飲料系の会社との共同研究  
製薬系の会社との共同研究  
精密機器系の会社との共同研究