

プレニルオキシキノリンカルボン酸誘導体の 生物活性解析：神経保護剤PQA-11と免疫抑制剤PQA-18

生体物質研究部門

産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

私たちは、細胞性粘菌に由来する新規低分子化合物Ppc-1がミトコンドリア内エネルギー産生系に作用し、活性酸素種を産生せずにエネルギー産生効率を下げることを明らかにしました。さらに、Ppc-1誘導体、プレニルオキシキノリンカルボン酸(PQA)が神経保護作用や免疫抑制作用等の各種生物活性有するを見出しました[PCT/JP2013/077937 プレニルオキシキノリンカルボン酸誘導体] (図1、2)。これらの誘導体は、シグナル伝達に重要な役割を果たすキナーゼを標的分子とし、活性を阻害することにより作用を発揮することを明らかにしました(Ogura *et al.*, *Biochemical Pharmacology*, 2016 and 2019)。



▲研究担当者
講師 小椋 正人
教授 本間 好

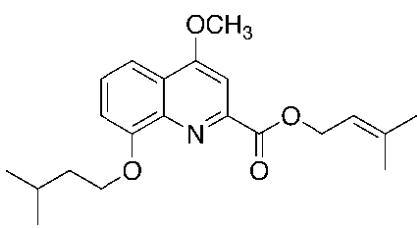


図1、PQA-11

(神経保護剤、MKK4キナーゼ阻害)

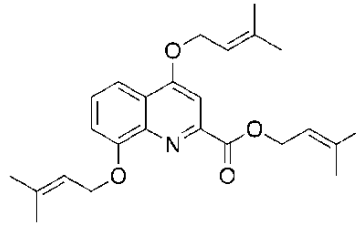


図2、PQA-18

(免疫抑制剤、PAK2キナーゼ阻害)

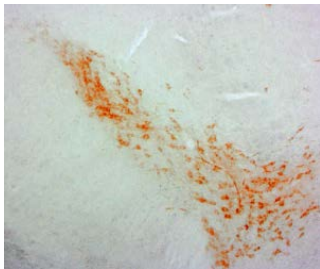
○企業から受託できるテーマ

研究室では、エネルギーや活性酸素種産生を制御するミトコンドリア調節分子機構の解明(リン酸化等のシグナル伝達系)とその破綻による疾患発症機構を明らかにすることを目的として細胞や個体レベルの研究に励んでいます。これらのシグナル系に作用し得る新規化合物の生物活性評価を行うことが可能です。実際にPQA化合物において、神経細胞死解析(図3)およびアトピー性皮膚炎モデル解析(図4)を行い、個体レベルでのPQAの作用を明らかにしました。

○企業と組みたいテーマ

PQA化合物はこれら一連の研究から得られた新規化合物で約20種の構造類似体があります。これら化合物の最大の特徴は、細胞傷害性等の副作用がほとんどない点です。細胞や個体に投与しても傷害性が全く認められません。それゆえに、治療薬がほとんどない神経変性疾患や副作用が問題となるアトピー性皮膚炎治療薬への創薬応用を目指しています。最近では、グリア細胞活性制御を担う新規PQA化合物を発見し、シグナル系の詳細な解析を行っています。

コントロール



神経毒MPTPのみ

神経毒MPTP + PQA-11



図3、PQA-11によるドパミン神経細胞死の抑制
(黒質：神経毒MPTPパーキンソン病モデルマウス)

未処置



ワセリン軟膏のみ

PQA-18含有ワセリン軟膏

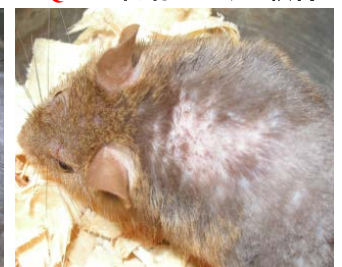


図4、PQA-18によるアトピー性皮膚炎の改善
(アトピー性皮膚炎モデルマウスNc/Nga)

[キーワード] 神経保護薬、神経変性疾患、免疫抑制薬、アトピー性皮膚炎、キナーゼ阻害薬