

Title	A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson' s disease
Author(s)	鐘, 其静
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55839
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	Choong Chi Jing
論文題名 Title	A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease (パーキンソン病モデルにおける新規HDAC-1,2アイソフォーム特異的阻害剤の神経保護効果の検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>With increased histone deacetylase (HDAC) activity and histone hypoacetylation being implicated in neurodegeneration, HDAC inhibitors have been reported to have considerable therapeutic potential. Yet existing inhibitors lack specificity and may show substantial adverse effect. In this present study, we screened our compound library in search for novel isoform-specific HDAC inhibitor that shows neuroprotective effect in experimental Parkinson's disease (PD).</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>We evaluated the neuroprotective effects of HDAC inhibitors against the toxicity of dopaminergic toxin MPP+ on differentiated SH-SY5Y cells and then administered the best compound chosen to subacute MPTP-treated mice to probe the in vivo relevance. We identified a novel HDAC1 and 2 isoform-specific inhibitor, K560 (JP. Pat. Appln. No. 2014-183239, 2014-183235 dated Sep 9, 2014), with protective effects against MPP+/MPTP-induced neuronal death in both in vitro and in vivo PD model. K560 attenuated cell death induced by MPP+ in differentiated SH-SY5Y cells through the sustained expression of an anti-apoptotic protein, X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP). Inhibition of XIAP expression by locked nucleic acid antisense oligonucleotides abolished the protective effect of K560. Inactivation of MAPK cascades, reduced p53 phosphorylation and down-regulation of p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) upon K560 treatment were also observed. Furthermore, oral administration of K560 in mice prevented MPTP-induced loss of dopaminergic neurons in substantia nigra.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Our data suggest that selective inhibition of HDAC1 and 2 by K560 may pave the way to new strategies for PD treatment.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Choong Chi Jing 鐘 其静

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	望 月 秀 樹
	副 査 大阪大学教授	佐 藤 真
	副 査 大阪大学教授	吉 峰 俊 樹

論文審査の結果の要旨

エピジェネティクス制御機構の異常や細胞周期蛋白の活性化が神経疾患において重要な因子であり、特にヒストンアセチル化は遺伝子発現の活性化に寄与し、HATとHDACの相反する酵素により調節されている。現在、抗ガン剤として臨床応用されているHDAC阻害剤は汎HDAC阻害剤であり、長期間の使用には向いていない。本研究において、MPTP暴露パーキンソン病モデルにおいて、HDAC1,2が活性化することを見出し、独自のHDACライブラリーの中からHDAC1,2選択的阻害剤であるK560による神経保護効果を示した。K560は経口投与にて血液脳関門を透過することをLC-MS/MSにより証明した。K560はHDAC3阻害せず、XIAP上昇などを介した抗アポトーシス作用、Raf-MEK-ERKカスケード阻害などにより神経細胞死を抑制した。動物モデルにおいてMPTP暴露前投与だけでなく、MPTP暴露後にK560を投与しても黒質の神経細胞死を有意に抑制した。アイソフォーム特異的HDAC阻害剤によるパーキンソン病の新規治療法を開拓しうる画期的な成果であり、学位に値すると考える。