



Title	Two-step screening method to identify $\alpha$ -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease
Author(s)	Hidemitsu, Makoto
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/89469">https://hdl.handle.net/11094/89469</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	秀嶋 信
論文題名 Title	Two-step screening method to identify $\alpha$ -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease (パーキンソン病に対する $\alpha$ -シヌクレイン凝集阻害剤を特定するための2段階スクリーニング法)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by the formation of neuronal inclusions of <math>\alpha</math>-synuclein in patient brains. As the disease progresses, toxic <math>\alpha</math>-synuclein aggregates transmit throughout the nervous system. No effective disease-modifying therapy has been established, and preventing <math>\alpha</math>-synuclein aggregation is thought to be one of the most promising approaches to ameliorate the disease. In this study, we have established a method for screening <math>\alpha</math>-synuclein aggregation inhibitory effect of many drugs in a short period of time by combining the two evaluation methods.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>We performed a two-step screening using the thioflavin T assay and a cell-based assay to identify <math>\alpha</math>-synuclein aggregation inhibitors. The first screening, thioflavin T assay, allowed the identification of 30 molecules, among a total of 1,262 FDA-approved small compounds, which showed inhibitory effects on <math>\alpha</math>-synuclein fibrilization. In the second screening, a cell-based aggregation assay, seven out of these 30 candidates were found to prevent <math>\alpha</math>-synuclein aggregation without causing substantial toxicity. Of the seven final candidates, tannic acid was the most promising compound. The robustness of our screening method was validated by a primary neuronal cell model and a <i>Caenorhabditis elegans</i> model, which demonstrated the effect of tannic acid against <math>\alpha</math>-synuclein aggregation.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Our two-step screening system is a powerful method for the identification of <math>\alpha</math>-synuclein aggregation inhibitors, and tannic acid is a promising candidate as a disease-modifying drug for Parkinson's disease.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 秀嶋 信		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	望月秀樹 署名
	副 査 大阪大学教授	片山泰一 署名
副 査 大阪大学教授	池田 宇 署名	
論文審査の結果の要旨		
<p>パーキンソン病では<math>\alpha</math>シヌクレインの凝集が神経細胞死に関与しているが、その凝集機構は解明されておらず根治療法はない。本研究では既存薬剤の<math>\alpha</math>シヌクレイン凝集抑制効果について試験管内、次いで培養細胞で2段階のスクリーニングをして、パーキンソン病の根治的な治療薬候補の選出が行われた。1,262のFDA認可化合物から7薬剤が選出され、特にタンニン酸は細胞毒性なく顕著な<math>\alpha</math>シヌクレイン凝集抑制効果があり、初代培養神経細胞、線虫モデルでも有効性が示された。試験管内と培養細胞の2段階でのスクリーニングは、<math>\alpha</math>シヌクレイン凝集抑制効果を持つ薬剤のスクリーニングに有用であり、選出したタンニン酸はパーキンソン病の根治的治療薬として期待できる。また、本研究で用いられたスクリーニング法は他の凝集タンパク質での凝集抑制効果の評価にも応用できる可能性があり、実験法としての発展も期待できる。以上より、本研究は医学の発展に大きく寄与しており、学位の授与に値する。</p>		