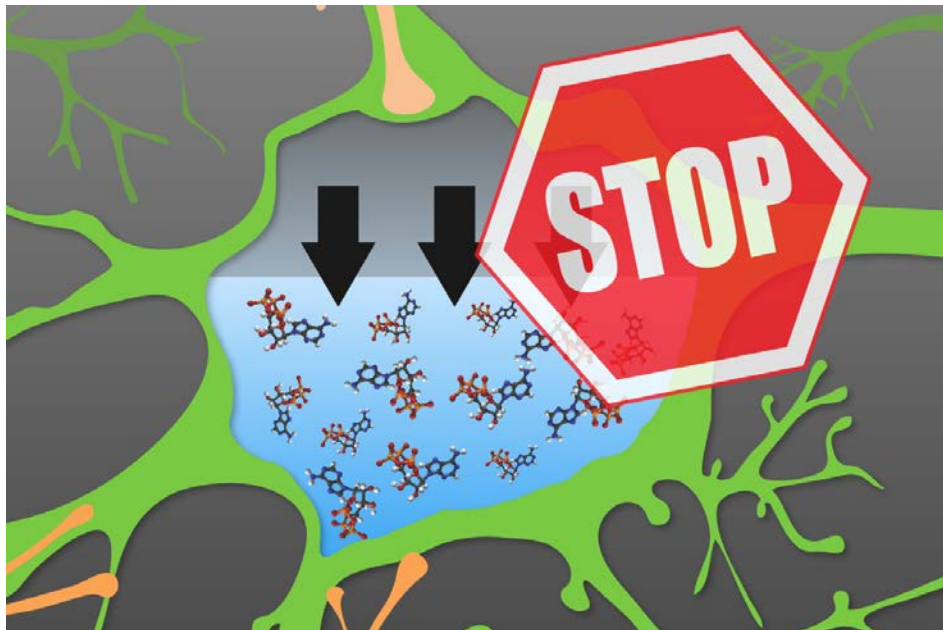


# ATP を調整しパーキンソン病の進行を抑制、マウスで確認

## 概要

ATP は生物の活動に不可欠なエネルギー放出／貯蔵分子です。垣塚 彰 生命科学研究科教授らは、ATP レベルを維持することによって、パーキンソン病（以下 PD）のような神経変性疾患で影響される脳細胞を細胞死から保護することができると考え、ATP 消費を制限する化合物と、ATP 生成を増加する化合物の 2 種類を開発しました。これらの「ATP 制御薬」を PD のモデルマウスに投与したところ、PD の症状が緩和されることがわかりました。今回の成果は、ATP レベルを調整することで PD のような治癒不可能な神経変性疾患を治療できる可能性があることを示す成果です。今後他の神経変性疾患の治療への活用も期待できます。論文は 7 月 24 日、*EBioMedicine* に掲載されました。



## 1. 背景

人間の脳は総体重のわずか 2~3% 程度の重さしかないにもかかわらず、全血流の約 15% を独占し、体を循環する酸素の約 20% を消費しています。すなわち、脳は機能維持のために多くのエネルギー、すなわち ATP を必要としています。脳や中枢神経系の ATP の減少は神経細胞死をもたらし、虚血性または神経変性疾患を引き起こすことが知られています。例えば PD は 2 番目に頻度の高い神経変性疾患であり、約 1,000 人に 1 人が発症しますが、予防薬や治療薬がありません。PD は黒質のドーパミン作動性ニューロンの細胞死によって引き起こされますが、原因はミトコンドリアの機能不全と ATP 減少だと考えられています。加えて、PD の患者にはドーパミン作動性ニューロンに  $\alpha$ -シヌクレインのタンパク質凝集体であるレビー小体の存在がみられることから、 $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の産生と ATP の減少に何らかの関係があると考えられていました。本研究ではこの点を追求し、有効な薬剤候補発見を目指しました。

## 2. 研究手法・成果

研究の第一歩として、まず細胞内のATP消費を減らすことができるKUS (Kyoto University Substances) 剤を開発しました。KUS剤は以前の研究で網膜色素変性、緑内障、虚血性網膜疾患での網膜神経の細胞死を防止できることをマウスの生体内で確認しています。今回、脂肪の燃焼やミトコンドリアの産生に関わる因子であるERR (エストロゲン受容体関連受容体) のアゴニストリガンドは、ATP産生を増やし細胞内のATPレベルを上昇させることも発見しました。具体的には、100,000ほどの化学物質をスクリーニングした結果、クマリン由来の天然化合物であるエスクレチンがERRアゴニストとして機能することを発見しました。このエスクレチンを培地へ添加すると解糖系とミトコンドリア内のTCA回路及び呼吸鎖を促進し、細胞のATPレベルの上昇につながることも確認できました。そして二種類のPDマウスモデルを使い、生体内でもKUS剤とエスクレチンがPDでの神経細胞死に対して保護効果をもつことを示しました。治療を受けたPDマウスモデルの神経細胞は、 $\alpha$ -シヌクレインとCHOP (アポトーシスを誘導する転写因子) の発現レベルが修正され、ATPレベルも平常に戻りました。これらの結果から、 $\alpha$ -シヌクレインの発現とATPレベルの低下は強い関連性があることや、レビー小体の存在は、かつてATPレベルの低下が生じていた状態があったことを示すマーカーとなりえることが示唆されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究グループでは、KUS剤が網膜色素変性、緑内障、虚血性網膜疾患マウスモデルの網膜細胞の死を防ぐことを明らかにし、これらの疾患がATPの減少と強い関連性をもつことに加え、それを裏付けるメカニズムについて繰り返し示してきました。今回の研究を通して、KUS剤とエスクレチンが、PDマウスモデルのドーパミン作動性ニューロンを細胞死から保護できることがわかりました。すなわち、神経細胞死を伴う疾患は多様な症状が見られるものの、神経細胞のATPの減少を抑制することで、共通に治療できることが示唆されました。

疾患の初期段階でのATPの減少は細胞や器官の機能を低下させ、さらにATPの減少が進むと、細胞死や臓器不全をもたらすことで症状が顕在化します。今後の治療戦略として、ATPレベルを調整し疾患の進行を抑制させることができるかもしれません。また、障害されていない細胞の機能を回復することで症状を緩和できる可能性もあります。今後研究が進むことで、多くの治癒不能な神経疾患へ治療の道が開くことが期待できます。

## 4. 研究プロジェクトについて

三菱財団研究助成(28107)、文部科学省科学研究費補助金基盤(B) (16H05151)、科学技術振興機構(SORST-H16-3)、日本医療研究開発機構(16am0101009j0005)の支援を受けました。

### <論文タイトルと著者>

タイトル : ATP maintenance via two types of ATP regulators mitigates pathological phenotypes in mouse models of Parkinson's disease.

著者 : Masaki Nakano, Hiromi Imamura, Norio Sasaoka, Masamichi Yamamoto, Norihito Uemura,

Toshiyuki Shudo, Tomohiro Fuchigami, Ryosuke Takahashi, Akira Kakizuka

掲載誌 : *EBioMedicine*

DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.07.024