



令和3年6月29日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

変性タンパク質を原因とする認知症の進行を止める 治療薬の開発 —SAK3 は変性タンパク質の分解を促進する—

【発表のポイント】

- 2017年に発見したアルツハイマー病治療薬シーズ SAK3 はレビー小体型認知症にも有効である。
- 低分子化合物 SAK3 は認知機能に関わるアセチルコリン遊離促進に加えて、脳の変性タンパク質のプロテアソーム分解を促進することが明らかになった。
- SAK3 はアルツハイマー病に加えて、レビー小体病などの変性タンパク質による認知機能障害の進行を抑止することができる。
- 本研究成果は、変性タンパク質の蓄積が原因とされる他の神経変性疾患（パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭葉変性症など）の新規治療薬の開発につながる。

【概要】

様々な神経変性疾患では、共通して変性タンパク質の凝集体が神経細胞内に蓄積することで神経細胞死を起こします。東北大学大学院薬学研究科の福永浩司名誉教授と川畑伊知郎特任准教授は、低分子化合物 SAK3 を開発し、SAK3 は記憶形成に関与する神経伝達物質アセチルコリン (ACh) の遊離を高めることで認知機能を改善することを 2017 年に報告しました。今回、SAK3 が変性タンパク質を分解する装置プロテアソームを活性化して、神経細胞内の変性タンパク質を除去することを新たに発見しました。さらに、SAK3 が神経細胞のプロテアソームを活性化して変性タンパク質の分解を促進する機構を明らかにしました。

本研究成果は、神経変性疾患の原因となるアミロイドベータタンパク質、シヌクレイン、ハンチンチン、タウタンパク質などの変性タンパク質の分解を促進して、神経細胞死を防ぐことにつながります。

この研究成果は、科学誌 *International Journal of Molecular Sciences* にオンラインで 2021 年 6 月 8 日（日本時間）に掲載されました。

【詳細な説明】

レビー小体型認知症は神経細胞内に変性タンパク質（シヌクレイン）が蓄積して、ミトコンドリアなどの機能を障害することで神経細胞死を誘発します。脱落する神経細胞が増えると認知症を起こします。本研究グループが開発した**SAK3**はT型カルシウムチャンネル^{注1}を活性化して、細胞内カルシウムを一過性に上昇させます。カルシウム上昇はカルモデュリンキナーゼII（CaMKII）^{注2}を活性化して、プロテアソーム^{注3}のサブユニット（Rpt-6）^{注4}をリン酸化、プロテアソームの活性を上昇させます。プロテアソームは変性タンパク質あるいはその凝集体を分解して、蓄積した変性タンパク質を除去します。その結果、神経細胞死が抑制されます。

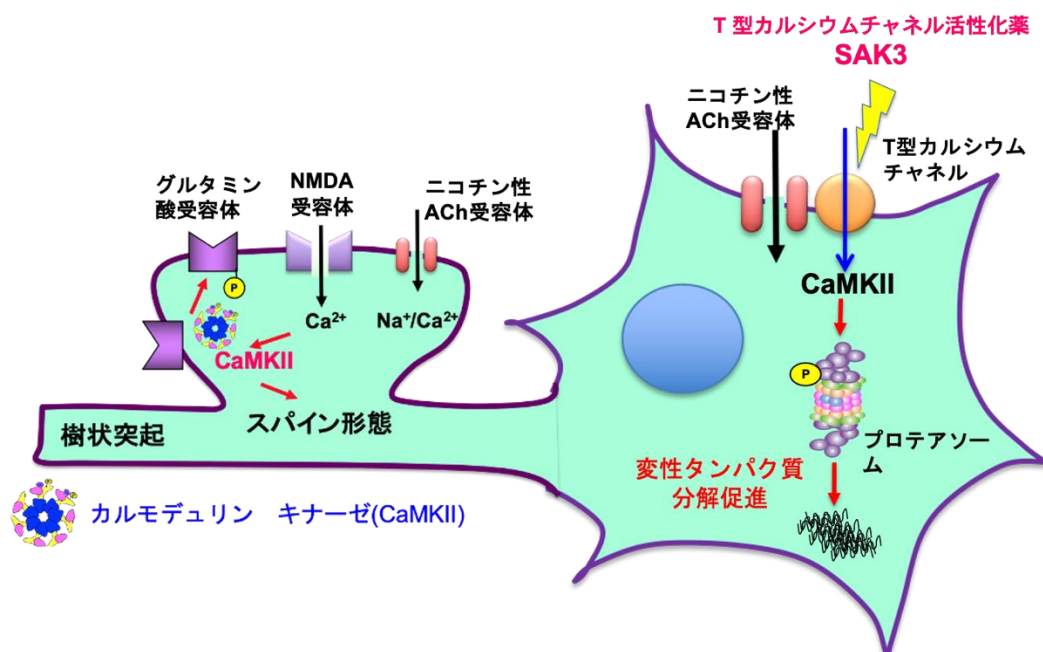


図1 SAK3がプロテオソームを活性化して、変性タンパク質を分解する機序

SAK3は2017年に認知機能に関わるアセチルコリン（ACh）の遊離を高める化合物として創製されたアルツハイマー病治療候補薬です。これまでにCaMKIIを活性化して、シナプス構造（スパイン）を修復することを報告しました。本研究ではそれに加えて、プロテアソームを活性化することで、病気の原因であるシヌクレインを分解して、レビー小体型認知症^{注5}の進行を止めることをマウスモデルで証明しました。このことはシヌクレイン^{注6}、アミロイドベータのみならず他の変性タンパク質（ハンチンチン、タウタンパク質^{注7}など）の分解を促進して、ハンチントン病^{注8}、前頭側頭葉変性症^{注9}などの多くの神経変性疾患に有効な治療薬となることが期待されます。

今回の報告は、認知症の原因タンパク質の分解を促進して、神経細胞死を抑制する新たな治療薬を提案するものであり、今後、様々な疾患の原因となる変性タンパク質による神経変性疾患治療法の選択肢を増やすことができ、抗体医薬よりも安価な薬剤として期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構の橋渡し研究加速ネットワークプログラム（AMED）「アルツハイマー病・脳血管性認知症に対する脳機能改善薬の開発」の研究助成により実施しました。

【論文題目】

Title: T-type Ca²⁺ enhancer SAK3 activates CaMKII and proteasome activities in Lewy body dementia mice model

Authors: Jing Xu, Ichiro Kawahata, Hisanao Izumi and Kohji Fukunaga

International Journal of Molecular Sciences

DOI: 10.3390/ijms22126185

【用語解説】

- 注1 T型カルシウムチャンネル：神経伝達物質の遊離に必要な細胞内カルシウム上昇を引き起こすチャンネルである
- 注2 カルモデュリンキナーゼII（CaMKII）：哺乳動物の学習・記憶形成に必須のプロテインキナーゼである
- 注3 プロテアソーム：細胞内の不要となった変性タンパク質を分解する装置
- 注4 サブユニット（Rpt-6）：プロテアソームで変性タンパク質を認識するのに必要な構成タンパク質
- 注5 レビー小体型認知症：アルツハイマー型認知症について多い認知症で約20%を占めます。大脳皮質、脳幹にレビー小体が蓄積した神経細胞が見られる。
- 注6 シヌクレイン：レビー小体を構成するタンパク質で変性シヌクレインが凝集体を形成する
- 注7 タウタンパク質：アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症の脳に蓄積するタンパク質で蓄積した不溶性のものを神経原線維と呼ばれる
- 注8 ハンチントン病：舞踏病不随意運動と認知症を主徴とする神経変性疾患であり、変性タンパク質（ハンチンチン）が神経細胞に蓄積する

注9 前頭側頭葉変性症：前頭葉や側頭葉の神経細胞が脱落する疾患で、死につつある神経細胞にはタウタンパク質、TDP-43、FUSなどの変性タンパク質が蓄積する

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科 先進脳創薬講座

名誉教授 福永浩司

特任准教授 川畑伊知郎

電話 022-795-6838

E-mail kfukunaga@tohoku.ac.jp;

kawahata@tohoku.ac.jp