

審査の結果の要旨

氏名 坪田 充司

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS)は進行性の神経変性疾患である。これまでに分子基盤に基づいた根本的な治療薬や治療法は存在しないため、ALS において疾患発症メカニズムの解明はその治療法確立のための大きな課題であると言える。

*Copper, zinc superoxide dismutase(SOD1)*は家族性の ALS において変異が認められている原因遺伝子の一つであり、これまでの知見から変異型 SOD1 は毒性を新規に獲得することで ALS 発症に寄与すると考えられている。当研究室の先行研究ではこれまでに ALS における 122 種類の変異型 SOD1 は N 末端の構造的露出を伴う構造変化を起こすことを明らかにしている。さらに、構造変化した変異型 SOD1 は共通して小胞体に局在するタンパク質である Derlin-1 に結合して小胞体ストレスを惹起することも示している。これらのことから変異型 SOD1 と Derlin-1 の結合に起因する過剰な小胞体ストレスは *SOD1* 遺伝子変異による ALS に共通の発症原因であると考えられる。またさらなる解析から変異型 SOD1 でみられる構造変化は、野生型 SOD1 においても亜鉛欠乏刺激下で引き起こされることをこれまでに示しており、変異型 SOD1 の場合と同様に野生型 SOD1 も環境要因や *SOD1* 以外への遺伝子変異が原因となって構造変化し、ALS 発症に寄与する可能性が考えられる。しかしながら、野生型 SOD1 が構造変化する分子メカニズムは明らかでなく、野生型 SOD1 の構造変化と ALS 発症の因果関係は未だ不明であった。

これまで当研究室では亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化の分子機構を明らかにするため、ゲノムワイド siRNA スクリーニングによって亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化に必要な因子の同定を試みていた。そこで申請者はこのスクリーニングで陽性となった因子の機能解析を行い、野生型 SOD1 の構造変化機構を解明し、SOD1 の構造変化が ALS 病態の発症に関与するか検証することを試みた。以下に本研究によって得られた新たな知見をまとめる。

1. MEK-ERK 経路の活性は亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化に必要なかつ十分である
2. MEK-ERK 経路の活性は定常状態で起きる SOD1 の構造変化にも必要なかつ十分である

3. ALS 関連変異型 ERBB4 は ERK を活性化する
4. ALS 関連変異型 ERBB4 は SOD1 の構造変化を促進する

前述したスクリーニングによって、MEK1 が亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化に必要な因子の候補に含まれていたが、MEK のキナーゼ活性が亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化に必要であることを見出し、MEK の基質であり下流因子である ERK が亜鉛欠乏依存的な SOD1 の構造変化に関与することを明らかにした。また SOD1 は定常状態においても一部構造変化を起こしていることはわかっていたが、定常状態での SOD1 の構造変化にも MEK-ERK 経路の活性が必要かつ十分であることを明らかにした。さらに MEK-ERK 経路の活性化が SOD1 の構造変化を促進することに注目し、ALS の原因遺伝子として同定されていた ERBB4 の ALS 関連変異体が ERK を活性化すること、また SOD1 の構造変化を促進する可能性を示した。

以上のように申請者は SOD1 の構造変化に MEK-ERK 経路が関与することを明らかにした。また *SOD1* 以外の ALS 原因遺伝子への変異が SOD1 の構造変化を促進することを示唆し、SOD1 の構造変化が幅広いタイプの ALS に共通の発症機構である可能性を提示したことは非常に意義深い。さらにこれらの成果は SOD1 の構造変化や SOD1-Derlin-1 結合といった明確な分子標的を持つ ALS 治療薬の創出に発展するものと期待される。

以上より本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。