

審査の結果の要旨

殿城 亜矢子

アルツハイマー病やパーキンソン病、ポリグルタミン病など多くの神経変性疾患に共通する特徴として、1) 加齢に伴って発症リスクが上昇し、神経細胞の変性・脱落などの病態が徐々に進行すること(晩発性発症・進行)、2) 神経細胞内に異常タンパク質が蓄積・凝集すること、が挙げられる。これまでに、異常タンパク質の主要な分解経路であるユビキチン・プロテアソームシステムが、神経変性疾患における神経細胞内の異常タンパク質の凝集に深く関与することが示唆されてきた。しかし、なぜ神経変性疾患が晩発性に発症し、進行するのか、その理由はこれまでに明らかにされていなかった。

神経変性疾患が晩発性に発症する機構の研究は、個体を用いて若齢から老齢まで長期にわたって解析する必要があるために困難とされてきた。そこで、ヒトの神経変性疾患モデルが確立されており、寿命が約60日と短く、遺伝学的な研究アプローチに優れているショウジョウバエをモデル生物として用いることで、神経変性疾患が晩発性に発症する機構の解明を目指して本研究に着手した。

本研究では、ショウジョウバエを用いたスクリーニングにより、神経変性を抑制する因子を網羅的に探索する過程で、Rpn11というプロテアソーム構成因子の過剰発現が神経変性の加齢に伴う進行を抑制することを見出した。異常タンパク質を分解するプロテアソームは、プロテアーゼ活性を有する20Sプロテアソームの両端または片側に、調節ユニットである19S複合体が会合した分子集合体であり26Sプロテアソームと呼ばれる。19S複合体はその構造上の特徴から蓋部と基底部分類されるが、Rpn11が19S複合体の蓋部構成因子であり、その過剰発現が神経変性の進行を抑制したことから、生体内のプロテアソーム活性の変化に着目した。

本研究ではまず、生化学的手法を用いて26Sプロテアソームの量及び活性が加齢に伴い低下することを明らかにした。次に、加齢に伴う生体内のプロテアソーム活性低下が、神経変性疾患の晩発性の発症や進行に関与するかどうかを明らかにするために、Rpn11過剰発現系統の詳細な解析を行った。Rpn11過剰発現系統では、老齢個体においても、生体内の26Sプロテアソームの量及び活性が比較的維持されることが明らかとなった。一方で、Rpn11を標的とするdouble strand RNA(Rpn11IR)によって内在性Rpn11

の発現を羽化後よりノックダウンさせると、加齢に伴う26Sプロテアソームの量及び活性の低下が亢進することが明らかとなった。

次に、生体内における26Sプロテアソームの量および活性の変化が、神経変性の発症に与える影響を明らかにするために、Rpn11のノックダウンシステムと神経変性モデルとの遺伝学的相関を解析した。ポリグルタミンの発現システムによる進行性の神経変性様表現型はRpn11のノックダウンによって増強した。さらに、複眼特異的にRpn11を単独でノックダウンさせると、視神経細胞の脱落を伴う神経変性様表現型が加齢依存的に観察された。

さらに、生体内における26Sプロテアソームの変化が老化に与える影響を明らかにするために、Rpn11強制発現システムとRpn11ノックダウンシステムにおける寿命を測定した。Rpn11ノックダウンシステムにおける平均寿命はコントロールシステムに比べて顕著に減少したが、一方でRpn11強制発現システムにおける平均寿命はコントロールシステムに比べて有意に伸長することが明らかとなった。

本研究において、遺伝学的スクリーニングによって得られた神経変性の進行を抑制する因子Rpn11の同定により、老齢個体における生体内の26Sプロテアソーム活性の低下を遺伝学的操作で向上させることによって神経変性の進行を抑制できる可能性を示した。これは加齢に伴う生体内の26Sプロテアソーム活性の低下が、神経変性疾患の晩発性発症や加齢に伴う進行の原因、つまり危険因子の一つであることを強く示唆するものである。また、加齢に伴う生体内のプロテアソーム活性の低下が神経変性疾患の発症や進行だけでなく、寿命にも影響を与えていることを初めて明らかにした。

本研究において、遺伝学的スクリーニングによって得られた神経変性の進行を抑制する因子Rpn11の同定により、老齢個体における生体内の26Sプロテアソーム活性の低下を遺伝学的操作で向上させることによって神経変性の進行を抑制できる可能性が示された。これは加齢に伴う生体内の26Sプロテアソーム活性の低下が、神経変性疾患の晩発性発症や加齢に伴う進行の原因、つまり危険因子の一つであることを強く示唆するものであると考えられる。また、加齢に伴う生体内のプロテアソーム活性の低下が神経変性疾患の発症や進行だけでなく、寿命にも影響を与えていることを初めて明らかにした。これまでに、生体内のプロテアソーム活性を遺伝学的

に操作する方法は皆無であり、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングにより得られた Rpn11 を用いて生体内のプロテアソーム活性を遺伝学的に操作して、神経変性の進行を抑制もしくは亢進可能であることを示した本研究は新規性が高いと考えられる。

一方で本研究において、生体内のプロテアソーム活性が加齢に伴って低下するメカニズムやプロテアソーム構成因子の一つである Rpn11 の過剰発現が老齢個体におけるプロテアソーム活性を向上させるメカニズムに関しては、今後明らかにすべき重要な課題であろう。

今後、加齢に伴うプロテアソーム活性の低下を制御する因子が明らかになることで、神経変性疾患が晩発性に発症する機構や寿命を制御する機構が解明されるとともに、神経変性疾患の早期発見や、発症リスクを軽減させる新たな治療法の開発へと結びつくことが期待される。人口の 21% 以上が 65 歳以上の超高齢化社会を迎えた我が国において、神経変性疾患が晩発性に発症し、進行する機構の一端を明らかにした本研究は、医療薬学の分野へ多大なる貢献をしたと見なされる。以上より、本研究は博士（薬学）の学位に値すると判定した。