

## 審査の結果の要旨

氏名 藤澤 貴央

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS)は、上位・下位運動神経が選択的に障害される進行性の神経変性疾患である。ALS の原因として、現在までに 130 種類以上もの *SOD1* 遺伝子変異が報告されている。これまでに変異型 *SOD1* が運動神経細胞死を引き起こす機構の研究が盛んに行われてきたものの、様々な変異型 *SOD1* が運動神経細胞死を引き起こす共通の機構は全く不明であった。

近年我々は、3 種類の変異型 *SOD1* が、小胞体品質管理に重要な役割を持つ膜タンパク質 *Derlin-1* と特異的に結合し、*Derlin-1* の獲得性機能異常を介して小胞体ストレス誘導性運動神経細胞死を引き起こす機構を発表した(Nishitoh et al. *Genes Dev.* 2008)。近年、小胞体ストレスと ALS との関連が注目されていることから、*Derlin-1* との結合を介した小胞体ストレス誘導が全ての変異型 *SOD1* による共通の毒性発揮機構である可能性が考えられた。そこで申請者は、全ての変異型 *SOD1* が *Derlin-1* との結合を介した小胞体ストレス誘導性運動神経細胞死に関与しているか否かを実験的に検討し、さらに、変異型 *SOD1* が *Derlin-1* と結合する共通の分子機構を明らかにすることを目的として研究を行った。

本研究により、以下の知見が明らかとなった。

1. これまでに報告されているほぼ全ての変異型 *SOD1* が *Derlin-1* と結合する。
2. *Derlin-1* と結合しない変異型 *SOD1* は小胞体ストレスまたは運動神経細胞死を誘導しない。
3. 野生型 *SOD1* は *Derlin-1* 結合領域を保持している。
4. *Derlin-1* と結合する変異型 *SOD1* は *Derlin-1* 結合領域を露出している。
5. *SOD1* 遺伝子変異を持つ ALS 患者由来の B 細胞中の内在性 *SOD1* は *Derlin-1* 結合領域を露出している。

このように、申請者は、ALS 病態に関連するほぼ全ての変異型 SOD1 が、野生型 SOD1 では通常隠されている Derlin-1 結合領域を露出し、Derlin-1 と結合することで小胞体ストレス誘導性運動神経細胞死を引き起こすことを明らかにした。本研究により、これまで全く未解明であった多くの SOD1 遺伝子変異による ALS 発症の共通の分子機構の一つが明らかとなったことは、非常に意義深い。さらにこの結果は、ほとんどの変異型 SOD1 が引き起こす運動神経細胞死を抑制可能な薬の創出につながるものと期待される。

以上より、本研究は博士（薬学）の学位に値するものと判定した。