

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 本間 謙吾

亜鉛は必須微量元素の1つであり、多くのタンパク質に結合することで、その正常な構造や機能の維持に関わっている。亜鉛欠乏は小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR) を活性化すること、UPR が亜鉛恒常性維持に関わっていることは示唆されているが、亜鉛欠乏状態に対して細胞がどのように応答するのか、小胞体ストレスが亜鉛恒常性維持にどのように関わっているかは未だ不明な点が多く残されている。

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、運動神経が特異的に侵される晩発性の神経変性疾患である。家族性 ALS に最も高頻度に見られる原因遺伝子として *Cu, Zn superoxide dismutase (SOD1)* が知られており、100 種類以上の変異型 SOD1 がこれまでに報告されている。我々はこれまでに変異型 SOD1 が小胞体関連分解 (ER-associated degradation: ERAD) 複合体の重要な構成因子である Derlin-1 と特異的に結合し、その機能を阻害することで小胞体ストレスを介した獲得性の細胞毒性を発揮することを明らかにしている。さらに最近、Derlin-1 との結合は少なくとも 124 種類の ALS 関連変異型 SOD1 に共通する現象であり、野生型 SOD1 の N 末端領域に Derlin-1 との結合領域 (Derlin-1 binding region: DBR) が存在することを明らかにした。そして、野生型 SOD1 も血清飢餓状態において、DBR を露出し Derlin-1 と結合することが分かった。

本研究では、血清中の SOD1 構造変化を制御する因子として亜鉛を同定し、さらに亜鉛欠乏時における SOD1-Derlin-1 結合の生理的意義の解明を目指した。

本研究により、以下の知見が得られた。

1. 血清中の亜鉛が SOD1 と Derlin-1 の結合を阻害する。
2. 亜鉛欠乏時に SOD1 と Derlin-1 が結合する。
3. 亜鉛の解離が SOD1 の構造変化を引き起こす。
4. 亜鉛欠乏時の SOD1-Derlin-1 結合は小胞体ストレスを惹起する。
5. SOD1-Derlin-1 結合は亜鉛欠乏時の細胞恒常性維持に貢献している。
6. 亜鉛欠乏時の ATF6 の活性化は ZIP14 を誘導する。

以上より本研究では、SOD1 と Derlin-1 の結合が亜鉛欠乏時に生理的な小胞体ストレスを惹起する分子スイッチとしての生理的な働きを担っていることが明らかとなった。また、亜鉛欠乏時に誘導された小胞体ストレスは、翻訳の抑制やシャペロン誘導、亜鉛トランスポーターの発現誘導を介して細胞の恒常性維持に寄与していることが示唆された。

このように申請者は、SOD1 が亜鉛欠乏時に構造変化し生理的な機能を果たしていることを明らかにした。本研究により、SOD1 が抗酸化酵素以外の機能を有していることが明らかになったことは非常に意義深い。また、亜鉛欠乏時に SOD1 が変異型と同様の構造をとることから、亜鉛恒常性の異常が ALS と関係している可能性が考えられる。今後の更なる研究によって、亜鉛欠乏時の小胞体ストレスが亜鉛恒常性の維持に働く詳細な機構が明かされることで、ALS や亜鉛恒常性異常による疾患の病態の解明に繋がると期待される。

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。