

# 論文内容の要旨

申請者氏名 村上 智彦

小胞体においてタンパク質の折り畳みや修飾が障害され、小胞体内腔に折り畳み不全の異常タンパク質が過剰に蓄積した状態を小胞体ストレスという。真核細胞は小胞体ストレス状態を回避する防御機構として小胞体ストレス応答あるいは unfolded protein response (UPR) と呼ばれる応答機構を持つ。小胞体ストレス状態が回避できない時、細胞はアポトーシス用の細胞死を起こす。この小胞体ストレスはいくつかの神経変性疾患の発症に密接に関与することが報告されている。しかし、小胞体ストレスが脳内でいつ、どこで、どのように起こり、疾患発症にどの程度関与するかは明らかではなく、また神経細胞あるいは中枢神経系における小胞体ストレス応答の詳細もよくわかっていない。申請者は神経系における小胞体ストレス応答に着目し、アストロサイト及び神経細胞の樹状突起における小胞体ストレス応答について解析を行った。

アストロサイトではその特異的な小胞体ストレストランスデューサーである OASIS (old astrocyte specifically induced substance) が存在する。膜貫通型転写因子 OASIS は小胞体ストレス依存的に切断され、細胞質側の断片が転写因子として核に移行、小胞体分子シャペロンの一つである GRP78/ BiP の転写を活性化するが、その詳細な切断機構は明らかではなかった。そこで申請者は OASIS の切断機構について解析を行った。その結果、OASIS がゴルジ体局在のプロテアーゼである S1P と S2P による二段階切断によって制御される転写因子の一つであること、OASIS の切断は小胞体からゴルジ体への移行によって誘発されることを明らかにした。

更に、申請者は神経細胞の樹状突起内の小胞体に着目した。神経の過剰興奮はシナプスを介してターゲット側神経細胞に興奮性毒性を引き起こす。シナプス近傍には小胞体が存在し局所的なタンパク質合成を行っている。神経の過剰興奮の際にシナプス局所で小胞体ストレスが生じる可能性がある。また、アルツハイマー病などではシナプスの機能異常から発症につながるというシナプス仮説が提唱されており、小胞体ストレスがシナプス機能を修飾して病態形成に関わっていることも十分考えられる。そこで申請者は樹状突起の小胞体における小胞体ストレス応答について解析を行った。その結果、小胞体ストレスに応答して樹状突起内の GRP78/ BiP 及びリン酸化型 eIF2 $\alpha$  が増加することを明らかにした。また、進化の過程で種を超えて保存されている IRE1-XBP1 経路に注目しこの経路が樹状突起内で局所的に働きうる可能性を導き出した。これらの結果より、樹状突起内の小胞体も細胞体の小胞体同様、小胞体ストレスに応答し、タンパク質の品質管理の能力を保持する可能性が示唆された。

神経系細胞における小胞体ストレス応答機構の解明は、神経変性疾患の病態解明と治療法確立に貢献すると期待される。

# 論文審査結果の要旨

申請者氏名 村上 智彦

小胞体内腔に折り畳み不全の異常タンパク質が過剰に蓄積した状態を小胞体ストレスという。真核細胞は小胞体ストレス状態を回避する防御機構として小胞体ストレス応答あるいは unfolded protein response (UPR) と呼ばれる応答機構を持つ。小胞体ストレスはいくつかの神経変性疾患の発症に密接に関与することが報告されている。しかし、小胞体ストレスが疾患発症にどの程度関与するかは明らかではなく、また神経系細胞における小胞体ストレス応答の詳細もよくわかっていない。そこで、申請者は神経系における小胞体ストレス応答に着目し、アストロサイト及び神経細胞の樹状突起における小胞体ストレス応答について分子生物学的及び細胞生物学的手法を用いた解析を行った。

アストロサイトは神経細胞に比べ、ストレス抵抗性を持つことが知られている。この抵抗性にアストロサイト特異的な小胞体ストレストランスデューサーである OASIS (old astrocyte specifically induced substance) が関係することが報告されていた。申請者はこの OASIS に着目し、その活性化メカニズムを明らかにした。この解析により、OASIS の活性化に必要なプロテアーゼは神経細胞にも発現しており、OASIS を神経細胞に導入することで小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制できるという新たな可能性を見出した。

更に、申請者は神経細胞の樹状突起内の小胞体における小胞体ストレス応答に着目した。樹状突起内の小胞体は局所的なタンパク質の合成や輸送を行っているが品質管理機構を保持するかは不明であった。解析の結果、樹状突起内の小胞体も細胞体の小胞体同様、小胞体ストレスに応答し、タンパク質の品質管理能力を保持することが示唆された。このことは、神経の過剰興奮の際にシナプス局所で小胞体ストレスが生じる可能性やアルツハイマー病などのシナプスの機能異常に小胞体ストレスが関わる可能性につながる。

神経系細胞における小胞体ストレス応答機構の解明は、神経変性疾患の病態解明と治療法確立に貢献すると期待され、本論文はアストロサイト及び神経細胞の樹状突起における小胞体ストレス応答について詳細な解析を行ったもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。