

【目的】 神経変性疾患などの病因として近年注目される「パータナトス」は、酸化ストレスやDNA 障害、老化で誘導される。パータナトスは多様機能酵素 PARP-1 による翻訳後修飾体ポリ ADP リボース (PAR) の合成がトリガーとなり誘導されるため、PARP-1 が神経変性疾患の治療標的と考えられるが、DNA 修復・複製に不可欠であり、その阻害で重篤な副作用が生じることから、それ以外にパータナトスを抑制できる、適切な治療標的の発見が、神経変性疾患の治療戦略開発に重要である。しかし、その誘導メカニズムは良く分かっていない。最近我々は、パータナトス誘導に“ALIS” (aggresome-like induced structures) という液滴様の新たな構造体が重要であることを見出した。本研究では、ALIS 形成に関わる構成分子の作用機序、および ALIS によるパータナトス誘導メカニズムを解明し、パータナトスの抑制による、神経変性疾患の画期的な治療戦略の鍵となる新たな創薬ターゲットの発見を目的とする (図)。

【方法】 1. ALIS によるパータナトス誘導メカニズムの解析：ALIS の液滴形成の定量系を確立して、ALIS 形成とパータナトス誘導に必須の分子群について ALIS 形成に対する機能を詳細に解析し、パータナトス抑制の標的分子としての可能性を検討した。2. 神経変性疾患の原因であるパータナトスを抑制する標的としての ALIS の妥当性の検証：パータナトス誘導に必須である ALIS の形成が神経変性疾患の神経細胞死に重要であるかを確認するため、ALIS 形成を阻害することによって神経細胞死が抑制されるか否か検証を行った。3. 神経変性疾患の治療戦略の鍵となる創薬化合物の開発：神経変性疾患の治療戦略としてパータナトス抑制を可能とする創薬化合物の開発にも着手した。4. パータナトスと他の疾患との関連性の追求：パータナトスと他の疾患との関連性も明確にし、パータナトス抑制剤の重要性を追求した。

【結果】 1. ALIS 構成分子が多様なストレスを感知して ALIS 形成を誘導する仕組みの解明は重要である。我々は、DNA 障害のセンサー分子 PARP-1 に加えて、酸化ストレスとエネルギー代謝低下 (老化) のセンサー分子として、多機能分子 p62 と低エネルギー感受性キナーゼ B を同定し、酸化ストレスによる p62 同士のシステイン残基のジスルフィド化が ALIS 形成とパータナトス誘導に不可欠であること、また p62 の類似分子 A が p62 分解を抑制できることなど、ALIS 形成の詳細なメカニズムを明らかにした。2. 神経変性疾患で起こる神経細胞死が、ALIS 形成を阻害することによって抑制されることが明らかとなり、ALIS 形成自体の制御や ALIS 形成に関わる分子が、神経変性疾患の治療標的として重要であることが実証できた。3. 我々が独自に同定した幾つかの ALIS 形成阻害剤、および超硫黄分子がパータナトスを強く抑制することを見出し、神経変性疾患の治療戦略としての ALIS 制御の重要性を確認した。4. パータナトス形成に関わる ALIS などの液滴様構造体が、神経変性疾患以外に、癌などの多様な疾患の制御にも関わることを実証した。

新規細胞死パータナトス抑制による神経変性疾患の治療戦略

