

論文審査結果の要旨

氏 名：齋藤 僚

学位の種類：博士（薬科学）

学位論文名：アルツハイマー病の病態形成に関与する小胞体ストレス応答性
ユビキチンリガーゼ HRD1 の分子機構

審査委員（主査）：大熊 康修

（副査）：細川 正清

（副査）：柏木 敬子

（副査）：柘淵 泰宏

本論文は、アルツハイマー病 (AD) 発症原因としての ERAD 機能とくに、ユビキチンリガーゼ HRD1 の分子機構の重要性を示した論文である。

AD 発症原因としての ERAD 機能破綻を仮定して検討を行い、AD 患者死後大脳皮質を用いた小胞体ストレス応答関連遺伝子および関連タンパク質の発現解析を行った。

まず AD 患者の大脳皮質は小胞体ストレス状態にあることが示唆された。また、APP の代謝分解に寄与し、ERAD 関連因子であるユビキチンリガーゼ HRD1 が AD 患者の大脳皮質において、タンパク質不溶化により特異的かつ有意に減少していることが明らかとなった。さらに、ヒト脳組織における HRD1 タンパク質の減少は A β の産生増加に寄与する可能性も示唆された。

一方、培養神経細胞を用いた解析では、AD 関連因子 (A β ・tau) および各種ストレス (酸化ストレス・小胞体ストレス) の内、酸化ストレスによって HRD1 タンパク質が小胞体外に凝集し、不溶化することが明らかとなった。また、同ストレスによる HRD1 タンパク質の損傷により、小胞体に局在する機能性 HRD1 タンパク質 (NP-40 可溶性 HRD1 タンパク質) の減少が生じる可能性が示唆された。上記知見より、酸化ストレスによる HRD1 タンパク質の不溶化と機能性タンパク質の減少は、HRD1 介在性の ERAD 機構を破綻させ、A β の産生増加および A β 誘導性の酸化ストレスを惹起する可能性が示唆された。また、上記 ERAD 機構の破綻と A β 産生増加の悪循環は、小胞体ストレスや神経変性を惹起させ、AD の病態形成を促進させる可能性を示した。

本研究における成果は、神経変性疾患治療などの今後の医療分野の発展において重要な糸口となり得ることから、価値ある博士論文と考えられる。

本学教員や学生のみならず、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、齋藤 僚氏に博士（薬科学）を授与することが決定された。