

## 研究課題別 中間評価結果

1. **研究課題名:** VCP 蛋白質の機能修飾を介した神経変性疾患の治療戦略の構築

2. **研究代表者:** 垣塚 彰(京都大学 大学院生命科学研究科 教授)

### 3. **研究概要:**

本研究は、神経変性の基本メカニズムを解明し、現在有効な治療法の無い神経変性疾患の治療及び発症予防のための新しい方法論を開発することを目指している。これまでの研究から、VCP(パロシン含有タンパク質)と呼ばれる ATPase(ATP 分解酵素)が、ポリグルタミン病のみならず、パーキンソン病等の神経変性疾患の発症に深く関与している可能性が強く示唆された。

また、VCP の機能修飾を解析することにより、種々の神経変性疾患の発症メカニズムの解明、他の難病の治療法開発へ繋がる可能性のある様々なデータが得られつつある。

成果は以下のようにまとめられる。

- 1) VCP は C 末端領域のアミノ酸がリン酸化及びアセチル化を受け ATPase 活性と局在が調節されることを明らかにした。
- 2) ポリグルタミン等の発現によって生じる VCP 修飾体は核に移行して神経突起の退縮と新規蛋白質の合成抑制を担うことを明らかにした。
- 3) VCP はポリグルタミン等の異常蛋白質の量に応じて、異常蛋白質を凝集体に集める活性と細胞内の凝集体を解きほぐして細胞から除去する活性という二つの正反対の活性をもつことを明らかにした。
- 4) IBMPFD (Inclusion Body Myopathy with Paget disease of bone and Front-temporal Dementia) と呼ばれる優性遺伝病の原因遺伝子として VCP 遺伝子が同定され、この疾患で同定された変異 VCP は、ATPase 活性と凝集体形成の活性を亢進していることを明らかにした。
- 5) VCP の活性を調節する低分子化合物の検索を行い、VCP の ATPase 活性を増強する生体低分子を同定した。
- 6) VCP の ATPase 活性を抑制する低分子化合物の合成に成功した。
- 7) 5) は凝集体の形成に対して促進的に働くものと抑制的に働くものがあることを明らかにした。
- 8) 5) の凝集体形成を抑制する機能をさらに高める分子の同定を目指すことで、神経変性疾患の凝集体を除去する治療法に繋がるのが期待される。
- 9) 6) の VCP 阻害剤を用いることで、VCP の機能を生体レベルで調整することが可能となり、いろいろな応用に発展する可能性が提示された。

## 4. 中間評価結果

### 4-1 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究では、VCPが異常蛋白質凝集体に選択的に結合する多機能蛋白質であり、ATPase活性を用いて凝集体の生成と除去に関与することを見出す等VCPの新たな機能を明らかにしつつある。また、ポリグルタミンの核内蓄積や変異型VCPの発現で神経細胞の萎縮が起こることを見出した。これは神経変性疾患のモデルとして使える可能性がある。

ATPase活性と阻害剤の効果に相関は未だ検討する余地はあるものの、VCPのATPase活性阻害剤は新しい創薬のシードとなる可能性があり、応用面での今後の展開が期待される。一方、VCPの修飾と凝集体への結合が機能する分子機構の解明、VCPの機能を解析するモデルの構築等の基礎的な研究も重要である。

### 4-2 研究成果の現状と今後の見込み

アミノ酸置換を導入した変異型VCPを作製し、ポリグルタミンや変異型VCPの核内蓄積、蛋白質凝集体とVCPの共有等において興味深い結果を得る等、異なる神経変性疾患の凝集体に共通に出現する蛋白質VCPの機能解析において成果が得られており、神経変性疾患の研究分野に与えるインパクトは大きい。応用に向けた技術としても期待でき、学術的にも重要な成果を上げている。

「VCPの修飾」と「疾患に直結する表現型」とを結ぶ研究成果は応用を考える上で価値が高く重要なものであり、VCPを介する新しいメカニズムの解明及びVCPの機能を調節する薬剤の神経変性疾患分野への応用についての成果が期待される。

### 4-3 総合的評価

当初の計画ではVCPの機能解析が主要な研究課題であったが、VCPの機能を調節する薬剤の有力な候補化合物が得られ、新しい局面が開かれた。この化合物は、全く新しいタイプの薬剤である可能性を示した。これが正しければ、神経変性疾患の新治療薬の創製に向けた大きな発見に繋がる可能性がある。さらに、得られた化合物がどのような機構でVCPの機能を調節するかを明らかにする過程でVCPの研究に新しいツールを持ち込める可能性もあり、今後の展開が期待される。今後、薬剤の作用に関する研究から難病治療戦略を構築するという医学の方向へシフトすると思われるが、本課題は異常蛋白質の蓄積・代謝におけるVCPの役割の解明という基礎研究の側からも意義があるため、今後はVCP機能に係る実験系の基礎研究も充実させるべきである。