

## 研究課題別 事後評価結果

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. 研究内容および成果：

本研究は、神経変性疾患に共通する分子メカニズムを解明し、治療法の無い神経変性疾患の治療法・予防法の開発を目指し、従来の研究で見出していた VCP(バロシン含有蛋白質)と呼ばれる ATPase の神経変性疾患における役割について分子レベルで解析した。

成果は以下のようにまとめられる。

- 1) 細胞質にポリグルタミンのような異常蛋白質が蓄積すると、VCP は修飾を受け、核に移行し、転写の抑制を引き起こし、蛋白質合成を抑制することによって異常蛋白質の産生を抑制するというフィードバック機構が存在することを示した。異常蛋白質の蓄積が長く解消しない場合には、このフィードバック機構が過度に働き、神経細胞の萎縮が生じると推測される。
- 2) VCP のリン酸化及びアセチル化による修飾は、C 末端側の D2 $\alpha$  領域に集中し、これらの修飾により ATPase 活性が変化することを明らかにした。
- 3) VCP のノックダウン細胞の解析等により、VCP はその ATPase 活性によって、細胞内の異常蛋白質凝集体の形成と分解の双方を仲介していることを明らかにした。また、前頭側頭葉型認知症を伴う遺伝性疾患 IBMPFD の原因遺伝子として同定されている変異 VCP は、解析した全てで ATPase 活性が亢進していることを見出し、ポリグルタミンなどの異常蛋白質と共存すると細胞の変性を増強する活性があることを見出した。
- 4) VCP の ATPase 活性を阻害する物質のスクリーニングを行い、数種類のリード化合物を同定した。これらの VCP 阻害剤は、IBMPFD 等に対する新たな治療薬に発展する可能性を示した。
- 5) VCP は膜蛋白質の運搬分子 PEX19 と複合体を形成し、カタラーゼの細胞質からペルオキシゾームへの輸送を担っていることを明らかにした。活性酸素(ROS)が過剰になると VCP は酸化され ATPase 活性が失活し、その結果、カタラーゼの細胞質への漏出を介して ROS の減少をきたすことを見出した。このことから、VCP には細胞内で ROS を感知するセンサー機能があり、ROS レベルを調節する新しいフィードバック機構が存在する可能性を提唱した。神経変性疾患との関連については検討中である。
- 6) ポリグルタミンを発現させたショウジョウバエの複眼異常の解析から、リノール酸(18:2)を含むいくつかのリン脂質が著しく減少することを見出した。リノール酸2個を含むリン脂質を餌に混ぜて与えると、複眼の変性が有意に回復した。このことから、ポリグルタミンによる異常の発症には細胞膜におけるリン脂質の異常が関わることが示唆された。この現象に VCP が関

与するか否かが解明すべき課題として残った。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0件/(英文) 18件

口頭発表:(国内) 64件/(海外) 5件

特許出願:(国内) 8件/(外国) 0件

神経変性疾患における異常蛋白質のセンサー蛋白質として同定された VCP の機能、疾患における役割、これらに基づく治療薬シーズの開発を目指し独自の視点から研究を進めた。その結果、VCP は異常蛋白質の蓄積によりアミノ酸修飾を受け核移行し転写を抑制すること、前頭側頭葉型認知症を伴う遺伝性疾患の原因遺伝子として同定されている変異型 VCP は全て VCP の ATPase 活性が亢進していること、VCP には活性酸素を感知するセンサー機能があり活性酸素のレベルを調節するフィードバック機構に関わることなど、VCP が神経変性疾患における細胞ストレス応答に様々な役割を果たしていることを裏付ける新知見を見出した。これらの研究は、独創性の高い優れた研究であると評価されるが、疾患のメカニズムとしては今後の課題として残された。

また、本研究により VCP を神経変性疾患の創薬標的分子として位置づけ、その阻害剤リード化合物を見出した。国内特許のみであるが、多数の特許出願に結びつけることができたことは評価される。VCP は異常蛋白質凝集体の生成と分解の双方向に関わることから、更なる検討が必要と思われる。一方、大型研究としては発表された論文が少なかった。

##### 4-2. 成果の科学技術への貢献

神経変性疾患に共通する病態生理メカニズムとしての異常蛋白質の検出機構とその応答への着目は独自のものであり独創性が高い。見出された VCP の数多くの新しい知見はいずれも興味深く、国際的に見ても先駆的である。今後、異常蛋白質凝集体がどのような機序で VCP を修飾するのか、修飾された VCP の ATPase がどのように転写を抑制して神経細胞の萎縮をもたらすのかなど、VCP の機能解析、疾患における役割の解明がさらに進めば神経変性疾患治療薬の開発に貢献することが期待される。

##### 4-3. その他特記事項(受賞等)

特になし。