

## 学位論文抄録

**Derlin-1過剰発現は変異SOD1蓄積軽減により小胞体ストレスを軽減する**  
(Exogenous Derlin-1 ameliorates endoplasmic reticulum stress  
by reduction of mutant SOD1 accumulation)

森 麗

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻神経内科学

指導教員

内野 誠 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経内科学

## 学位論文抄録

**[ 目的 ]** SOD1 変異による家族性 ALS のモデルマウスでは、週齢依存のおよび組織特異的に変異 SOD1 蛋白が運動ニューロンの小胞体 (ER) 内に蓄積しており、その結果運動ニューロンが ER ストレスによって、アポトーシスを来すことが明らかとなっている。この ER 内への変異 SOD1 蛋白の選択的な蓄積が、運動ニューロン変性のトリガーとなっている可能性に着目し、小胞体関連分解 (ERAD) に関連する分子が変異 SOD1 蛋白の発現に及ぼす影響について検討し、それらの遺伝子を家族性筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療の開発へと応用させることを目的としている。

**[ 方法 ]** 小胞体膜に局在する Derlin-1 は、近年、ミスフォールディング蛋白の retrotranslocation の中心的局面を担うことが明らかにされた。野生型および変異型 SOD1 を発現する神経細胞において、Derlin-1 を過剰発現することによって、変異 SOD1 蛋白の発現に及ぼす影響を観察し、変異 SOD1 蛋白によって引き起こされる、ER ストレスによる毒性の軽減効果および変異 SOD1 蛋白の小胞体内蓄積軽減効果について検討を行う。

**[ 結果 ]** Derlin-1 および SOD1 (WT, G93A, G85R) を NB2a 細胞に共発現すると、Derlin-1 は野生型および変異 SOD1 (G93A, G85R) とともに共局在を示した。この外因性 Derlin-1 の発現は、野生型および変異型 SOD1 安定発現細胞株に対する細胞死・細胞生存における評価を顕微鏡を用いた、核での apoptosis 変化の観察、MTT assay により評価したところ、変異 SOD1 の毒性が軽減され、細胞活性が改善した。さらに、これらの細胞由来の ER を含む、マイクロゾーム分画では、BiP、サイトゾール分画では ATF6、CHOP などの unfolded protein response (UPR) の活性化軽減がみられた。興味深いことに、野生型および変異型 SOD1 の一過性発現細胞および安定発現細胞株の両者に対して、細胞内 SOD1 含量の低下をもたらしたが、TaqMan Real-time RT PCR での検討では、Derlin-1 の過剰発現による SOD1 の mRNA レベルに対する影響はみられなかった。マイクロゾーム分画では、野生型および変異型 SOD1 安定発現細胞において有意に SOD1 含量の低下がみられた。

**[ 考察 ]** 外因性 Derlin-1 発現は、変異 SOD1 蛋白の mRNA レベルの低下をさせるのではなく、プロテアソームやオートファジーによる分解を促進することによって変異 SOD1 蛋白の代謝回転を調節することが示唆された。

**[ 結論 ]** 変異 SOD1 における Derlin-1 の効果の知見は ALS に関与する、運動ニューロン変性における治療を前進させるものであるかもしれない。