



解禁日時：平成29年6月20日 午前1時(日本時間)  
資料配布先：厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、  
文部科学記者会  
会見場所・日時：厚生労働記者会 6月14日15時から  
(厚生日比谷クラブと合同)

## 神経変性疾患治療法開発への期待

＝国立長寿医療センター認知症先進医療開発センター＝

### ストレス応答系を「制御する」

2017年6月20日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

#### 【要旨】

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：鳥羽研二。以下「国立長寿医療研究センター」という。）認知症先進医療開発センターアルツハイマー病研究部の関谷倫子研究員と飯島浩一発症機序解析研究室長らは、国立遺伝学研究所及び首都大学東京との共同研究で、EDEM (ER degradation enhancing  $\alpha$ -mannosidase-like protein)というタンパク質の量を増加させて異常なタンパク質の蓄積を防ぐことが、認知症を始めとする老年性の神経変性疾患の新たな治療戦略になる可能性を見出した。

生体を構成するタンパク質のおよそ1/3は、細胞中の小胞体という袋状の器官で作られる。この小胞体内で、上手く折りたたまれずに異常な形をとったタンパク質が検出されると、小胞体でのタンパク質の合成を一時的に止め、異常なタンパク質を速やかに分解することで、小胞体に異常なタンパク質が溜まるのを防ぐ小胞体ストレス応答と呼ばれる仕組みが誘導される。

アルツハイマー病をはじめとする多くの神経変性疾患の患者脳では、この小胞体ストレス応答の活性化が認められる。小胞体ストレス応答自体は異常なタンパク質が蓄積するのを防ぐ、生体の持つ強力な防御機構である。しかし一方で、小胞体ストレス応答の過剰な活性化は、細胞機能の低下や細胞死を引き起こすことから、それらが神経変性疾患の発症にも関係していると考えられている。

今回の研究では、小胞体から異常タンパク質を抜き取って分解する、小胞体関連分解 (Endoplasmic reticulum associated degradation: ERAD) という仕組みに着目した。神経変性疾患モデルショウジョウバエを用いた実験から、小胞体関連分解に関係するEDEMというタンパク質のみを増加させることで、小胞





体関連分解の活性が上昇し、異常タンパク質の蓄積と神経変性が抑えられることを発見した。一方で、小胞体ストレス応答を活性化させた場合や、他の小胞体分解関連タンパク質では副作用等が起こり、EDEM が示したような保護的効果は再現できなかった。

さらに、この EDEM というタンパク質の量を増加させるのみで、正常な老化の過程を遅らせることができるかも調べた。ショウジョウバエの脳神経細胞や筋肉細胞、さらに腸の細胞で EDEM タンパク質の量を増加させたところ、老化に伴う運動能力の低下を抑え、さらに寿命を延ばす効果があることも見出した。

本研究は、本来備わっている防御機構であるストレス応答系を制御することが、神経変性疾患をはじめとする老化関連疾患への治療法開発の重要なターゲットになることを示唆している。

この成果は米国科学誌「*Developmental Cell*」誌に、平成 29 年 6 月 19 日付で掲載される。

また本研究は、国立長寿医療研究センターの長寿医療研究開発費、米国 NIH、及び米国 American Federation for Aging Research 財団からの補助を受けて行われた。





## 【背景】

生体を構成するタンパク質の約 1/3 は、小胞体と呼ばれる細胞内の袋状の器官で作られる。小胞体は正しく作られたタンパク質のみを生体に送り出すために、タンパク質の正しい形成を促す、あるいは正しく形成されなかった不良タンパク質や異常タンパク質を選別し除去する仕組みを備えている。しかしながら、疾患やウイルス感染、有害物質など、さまざまな要因によって小胞体に異常タンパク質の蓄積が起こることがある。そこで、小胞体は小胞体ストレス応答という仕組みを活性化し、タンパク質の合成を減らす、タンパク質の形成・修復を促す、不良・異常タンパク質を除去する、という方法で小胞体にかかるストレスを軽減しようとする。

この小胞体ストレス応答は、生体の持つ強力な防御機構である一方で、過剰な活性化は細胞機能の低下や細胞死を引き起こすことが知られている。アルツハイマー病やパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患でも、慢性的な小胞体ストレス応答の上昇が認められており、その副作用が疾患の発症に関与している可能性がある。

今回の研究では、神経細胞の小胞体に異常タンパク質を蓄積するショウジョウバエ神経変性疾患モデルを作製し、異常タンパク質の蓄積を減少させる方法を探索した。

## 【研究手法と成果】

ショウジョウバエ脳神経細胞特異的にその小胞体で異常タンパク質を蓄積させると、経時的に運動機能の低下が起こり、神経細胞の脱落が認められる。この神経変性疾患モデルショウジョウバエを用い、異常タンパク質の蓄積量と運動機能低下、さらに神経細胞死を指標として、それらを軽減させる効果を持つ遺伝子の探索を行った。

その結果、EDEM (Endoplasmic reticulum degradation-enhancing  $\alpha$ -mannosidase-like protein) というタンパク質の量を増加させると、異常タンパク質を減らし、さらに副作用を起こすことなく運動機能の低下と神経細胞死を抑えることを発見した(図1)。EDEMは、小胞体で正しく形成されなかった不良タンパク質や異常タンパク質を選別し除去する、小胞体関連分解 (Endoplasmic reticulum associated degradation: ERAD) という仕組みに関与するタンパク質である。一方で、小胞体ストレス応答を活性化させた場合や、他の小胞体分解関連タンパク質を増加させると副作用が見られ、EDEM が示したような保護的効果を再現できなかった。

さらに、この EDEM というタンパク質の量を増加させるのみで、正常な老化





の過程を遅らせることができるかも検討した。その結果、ショウジョウバエの脳神経細胞や筋肉細胞、さらに腸の細胞で EDEM タンパク質の量を増加させたところ、老化に伴う運動能力の低下が抑えられ、さらに寿命を延ばす効果があることも発見した（図 2）。

#### 【今後の期待】

小胞体ストレス応答の慢性的な活性化は、神経変性疾患のみならず、1型、2型糖尿病の発症機序にも関わることが知られている。本研究により、生体に対して副作用を伴う小胞体ストレス応答の活性化を通さず、EDEM の増加のみを生じさせることが、小胞体関連分解を誘導するための一つの治療戦略になる可能性が示された。また本研究により、本来備わっている防御機構であるストレス応答系を制御することが、神経変性疾患をはじめとする老化関連疾患への治療法開発の重要なターゲットになることが示唆された。

#### 【原著論文情報】

Sekiya, M., Maruko-Otake, A., Hearn, S., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Suzuki, E., Ando, K. & Iijima, K.M. (2017) EDEM function in ERAD protects against chronic ER proteinopathy and age-related physiological decline in *Drosophila*. *Developmental Cell*, *in press*

#### 【リリースの内容に関するお問い合わせ】

{部署名} アルツハイマー病研究部 飯島浩一 E-mail [ijimakm@ncgg.go.jp](mailto:ijimakm@ncgg.go.jp)

【報道対応】 国立長寿医療研究センター総務部総務課広報担当

電話 0562(46)2311 (代表) E-mail: [terada-h@ncgg.go.jp](mailto:terada-h@ncgg.go.jp)

☎474-8511 愛知県大府市森岡町 7 丁目 430 番地



補足説明

EDEMタンパク質の量を脳の神経細胞で増加させる

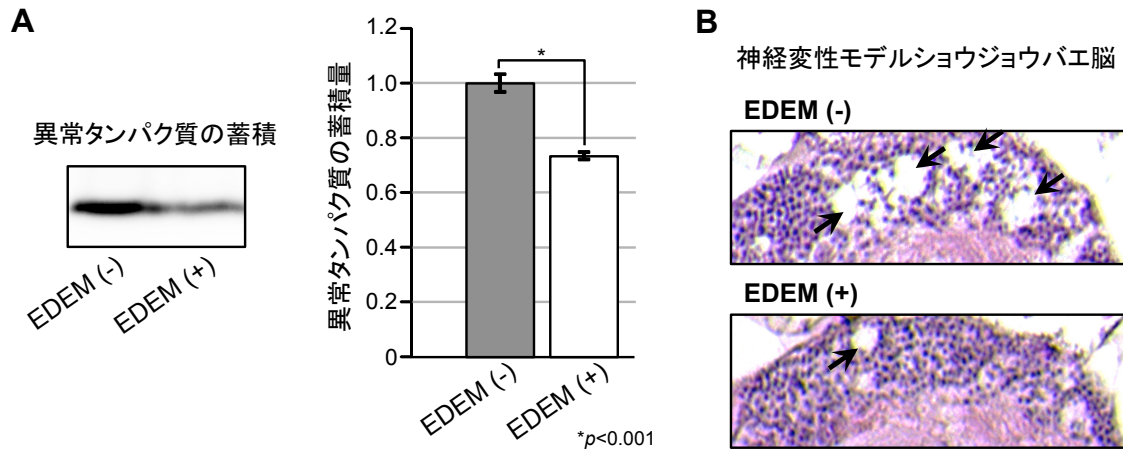


図 1 EDEM タンパク質の量を神経細胞で増加させると、ショウジョウバエ神経変性疾患モデル脳における異常タンパク質の蓄積量が減少し (A), 神経細胞死も抑えられる (B)。

A EDEMタンパク質の量を筋肉細胞で増加させる

B EDEMタンパク質の量を腸の細胞で増加させる

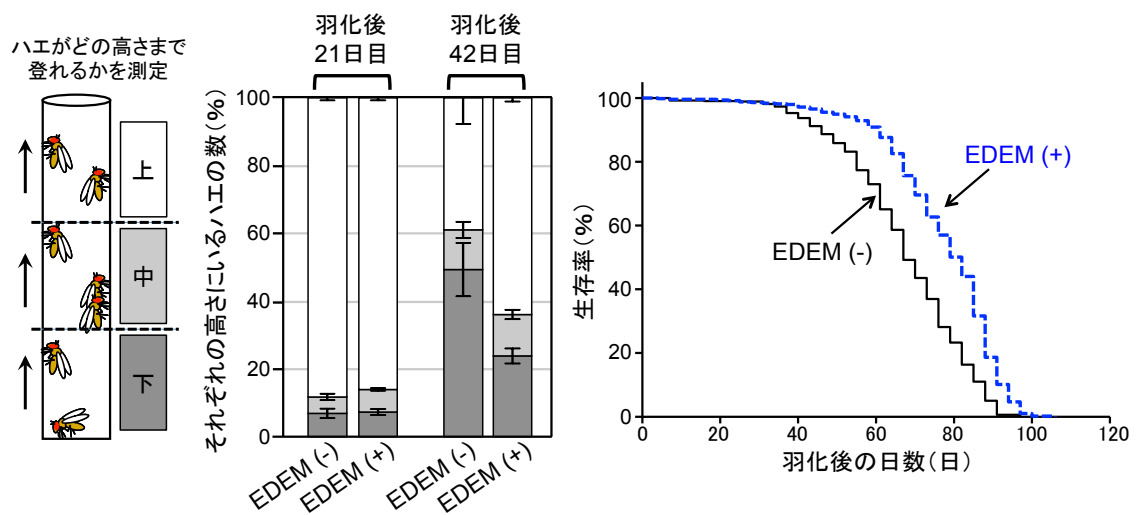


図 2 EDEM タンパク質の量を筋肉細胞で増加させると、老化に伴う運動機能の低下が改善し (A), 腸の細胞で増加させると寿命が延びる (B)。