

|         |   |          |       |
|---------|---|----------|-------|
| 氏名      | 池本 裕美子  |          |       |
| 学位の種類   | 博士( 生物科学)   |          |       |
| 学位記番号   | 博甲 第  | 8563     | 号     |
| 学位授与年月日 | 平成 30年 3月 23日   |          |       |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当  |          |       |
| 審査研究科   | 生命環境科学研究科   |          |       |
| 学位論文題目  | Studies on Cell Biological Modulation of Abnormally Accumulated Microtubule-Associated Protein Tau for Alzheimer's Disease Drug Discovery<br>(アルツハイマー病における微小管関連蛋白質タウの異常蓄積の細胞生物学的制御に関する研究) |          |       |
| 主査      | 筑波大学教授  | 理学博士     | 沼田 治  |
| 副査      | 筑波大学准教授   | 博士( 理学 ) | 丹羽 隆介 |
| 副査      | 筑波大学教授  | 博士( 医学 ) | 千葉 智樹 |
| 副査      | 筑波大学准教授   | 博士( 理学 ) | 中野賢太郎 |

## 論 文 の 要 旨

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は老人斑 (senile plaque) と神経原線維変化 (neurofibrillary tangle (NFT)) を主な病理的特徴とする神経変性疾患である。現在のところ AD の根本的な治療薬はなく、高齢化に伴う患者数の増加が世界各国で社会問題となっている。著者は、NFT の主要構成成分であるタウの産生と異常蓄積の細胞生理学的な制御が AD の治療薬の開発の基盤になると考えた。本研究で著者は、タウ遺伝子の転写因子 Sp1 の DNA 結合様式の解明とタウの過剰リン酸化の阻害薬の探索を行なった。

第 1 章ではタウ遺伝子の転写因子 Sp1 の DNA 結合様式の解明について述べられている。タウは microtubule-associated protein tau 遺伝子にコードされ、そのプロモーター領域には転写因子である Sp1 が結合して発現を制御している。Sp1 はタウ遺伝子発現促進を介して AD の病態形成に寄与しており、Sp1 を標的としたタウ発現調節は AD 病態改善につながると期待される。著者は Sp1 を創薬標的とするために、一連の変異型 Sp1 タンパク質を作製し、DNA との結合様式の解析を行なった。その結果、一般的な転写因子とは異なり、Sp1 の 3 個のジンクフィンガーモチーフの機能が異なること、C 末側の

モチーフが N 末側のモチーフ結合部位の DNA 構造変化を引き起こして N 末側のモチーフによる DNA 認識様式を変化させることを見出した。

Sp1 は、タウ以外に多くのアルツハイマー病関連因子（APP、ApoE、など）の発現を調節する一方、細胞周期に関わる遺伝子の発現調節にも寄与しており、Sp1 を標的とする際には、副作用の回避も考えなければならない。本研究より、Sp1 と DNA との結合では、C 末側モチーフが N 末側モチーフの DNA 結合様式に影響を与えることが分かった。このことは、Sp1 活性を調節する低分子化合物等の創薬デザインに重要な知見を与える。

第 2 章ではタウの過剰リン酸化の阻害薬の探索について述べられている。NFT を構成するタウは、主に glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) によって過剰にリン酸化される。したがって、GSK-3 の阻害薬は NFT 形成を阻害することで AD の病態を改善することが期待される。著者は、強力で選択性の高い GSK-3 阻害薬 (compound A) を発見し、*in vitro* と *in vivo* の実験系で GSK-3 の阻害がタウのリン酸化を抑制することを確認した。AD モデルマウスである P301L 変異ヒトタウ発現マウス (JNPL3 マウス) に compound A を連続投与したところ、タウのリン酸化が低下すると同時に、病態後期のタウ異常蓄積も減少することを確認した。したがって、新規経口 GSK-3 阻害薬 compound A はタウ病態を抑制する治療薬となりうることが示唆された。これは、タウを標的とした AD の新規治療薬創生に有用な知見である。

## 審 査 の 要 旨

池本氏は NFT の主要成分であるタウの産生と異常蓄積の細胞生理学的な制御を目的として、タウ遺伝子の転写因子 Sp1 の性状解析とタウの過剰リン酸化の阻害薬の探索を行なった。その結果、Sp1 の DNA 結合様式が一般的な転写因子とは異なることを見出し、強力で選択性の高いタウの過剰リン酸化の阻害薬 compound A を発見した。これらの研究成果は、アミロイド β (Aβ) 病変を標的とした AD 治療戦略が臨床試験で失敗が続く状況において、タウを標的とした AD 治療薬開発という新たな戦略に大きく貢献するものである。

平成 30 年 1 月 29 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。