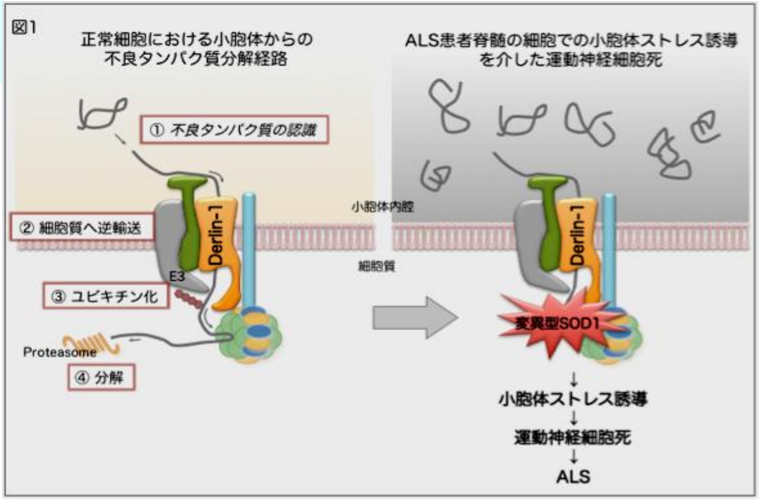
主催：神戸大学グローバルCOEプログラム「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」

第38回 シグナル伝達医学グローバルCOE学術講演会

細胞のストレスシグナルと疾患
～小胞体ストレス応答から見出されたALSの全く新しい診断治療法～



一條　秀憲　教授

東京大学 大学院薬学系研究科
細胞情報学教室

【日時】平成23年3月10日（木）
17：00～

【場所】第2講堂
（研究棟B　2階）

【要旨】

我々は、*SOD1*遺伝子変異による運動神経細胞死の分子メカニズムとして、小胞体ストレスが深く関与することを明らかにしている。すなわち、変異型SOD1が特異的に直接結合する標的タンパク質として、小胞体品質管理に重要な役割を担う小胞体膜貫通タンパク質Derlin-1を同定し、その結合が細胞の小胞体品質管理機構の破綻をきたし、小胞体ストレスが惹起され運動神経細胞死が誘導されることを見出した（図1）。また、その結合部位の詳細なマッピングから、変異型SOD1はDerlin-1の細胞質側に存在する12アミノ酸から成る領域(CT4ペプチドと命名)に極めて特異的に結合することを明らかにしている。このDerlin-1(CT4)を細胞内に導入することによって、変異型SOD1とDerlin-1の結合を阻害し、小胞体ストレスの誘導ならびに運動神経細胞死を抑制することにも成功している。

一方、変異型SOD1依存的小胞体ストレス誘導による神経細胞死のメカニズムとしては、ノックアウトマウスを用いた解析等からストレス応答性MAPキナーゼファミリーの一員であるASK1の活性化を介することを明らかにしている。従って、「変異型SOD1-Derlin-1結合」ならびに「ASK1活性」はALS治療法開発の明確な分子標的として期待される。

本講演では、ALSの革新的診断法ならびに分子標的治療法をご紹介したい。

【連絡先】シグナル伝達医学グローバルCOE事務局
TEL：078-382-5200　E-mail: gcoestm@med.kobe-u.ac.jp
（担当：細胞生理学分野　　南　康博　（内線　5561））