

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 丁 莹

論 文 題 目

BIIB021, A SYNTHETIC Hsp90 INHIBITOR, INDUCES MUTANT
ATAXIN-1 DEGRADATION THROUGH THE ACTIVATION OF HEAT
SHOCK FACTOR 1

(HSP90阻害剤BIIB021は熱ショック蛋白質の活性化を介して変異ataxin-1蛋白質を分解する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資



名古屋大学教授

委員

豊岡伸哉



名古屋大学教授

委員

中村栄男



名古屋大学教授

指導教授

勝野 雅央



論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

脊髄小脳失調症 1 型 (SCA1) はアタキシン 1 蛋白質におけるポリグルタミン鎖の異常伸長を原因とする遺伝性神経変性疾患である。本研究では、プリン骨格熱ショック蛋白質 (Hsp90) 阻害剤である BIIB021 の変異アタキシン 1 蛋白質の蛋白質恒常性に対する効果を、SCA1 の細胞モデルを用いて検討した。BIIB021 は熱ショック因子 (HSF1) の活性化を介して変異アタキシン 1 蛋白質の異常集積とその細胞毒性を抑止した。HSF1 の活性化を介した変異アタキシン 1 蛋白質の分解誘導は、ユビキチンプロテアゾーム系とオートファジー系の両者に依存していた。これらの結果から、HSF1 がポリグルタミン鎖の伸長した変異アタキシン 1 の蛋白質恒常性において重要な役割を果たしており、Hsp90 が SCA1 の新規治療標的分子となりうると考えられた。


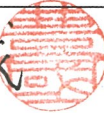


本研究に対し、以下の点を議論した。

1. BIIB021/CNF2024 は Hsp90 阻害剤として初めて悪性腫瘍に対する臨床試験で検証されている化合物である。経口投与可能なプリン骨格を有する化合物であり、Hsp90 の ATP 結合部位に結合することで作用を発揮する。
2. 非ストレス下では Hsp90 および Hsp70 が HSF1 の転写活性を抑制しているが、ストレス下では Hsp90 や Hsp70 が HSF1 複合体から外れることで HSF1 が活性化される。薬剤による Hsp90 の阻害により、HSF1 は Hsp90 から離れ、リン酸化されて活性化三量体を形成して核内へと移行し、熱ショック蛋白質の発現を誘導する。
3. Hsp90 は他の蛋白質のフォールディングを促す分子シャペロンであり、熱に対して蛋白質を安定化させ、その分解を誘導する。Hsp90 阻害は網膜障害などの副作用を誘導することも知られており、BIIB021 の有効および安全濃度域の設定が臨床開発上は極めて重要である。
4. 変異アタキシン 1 ノックインマウス (SCA1 のモデルマウス) を用い、最適投与量などを検討中である。BIIB021 が本マウスにおいてアタキシン 1 のタンパク量を減少させ、神経症状を抑制することが期待される。

本研究は、SCA1 の治療法を開発する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	丁 莹
試験担当者	主 査 木山博資  豊國伸哉  中月勲  指導教授 勝野 雅央 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BIIB021の分子作用機序について 2. Hsp90阻害剤がHSF1を活性化する機序について 3. Hsp90阻害剤の副作用について 4. BIIB021の非臨床試験について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				