

有賀 寛芳 (Hiroyoshi ARIGA)

北海道大学大学院薬学研究院 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

がんとパーキンソン病などの神経変性疾患は、それぞれ細胞の異常増殖、細胞死により発症する出口が正反対の疾患である。しかしながら、両者とも発症の90%ほどを占める50歳以降に発症する非遺伝性疾患と10%ほどの遺伝性疾患（神経変性疾患ではそれぞれ孤発性、家族性と呼ぶ）が存在する。日本のような高度高齢化社会に入った先進国ではこうした老年疾患の増加は極めて深刻な問題であり、疾患発症機構解明と治療法の確立が急務である。特に、神経変性疾患の治療法は現在対症療法だけであり、治療中も神経細胞死が進行することから、根本的な治療薬の開発が必須である。今回の口演では、全く異なると考えられていた疾患であるがん、神経変性疾患（とりわけパーキンソン病）に共通遺伝子、共通発症機構が存在することを見出した経緯と創薬応用を紹介する。

私は大学院時代から現在まで一貫してがん遺伝子研究を行ってきた。まず、アデノウイルス、SV40などのDNA型がんウイルスのがん遺伝子タンパク質E1A、T抗原を使い、ウイルスDNA複製方法、がん化機構を解明した。次に、代表的な細胞がん遺伝子タンパク質で当時機能未知であったc-MycがE1A、T抗原の細胞カウンターパートであると想定し、c-Mycが転写とDNA複製開始因子であることを1987年に報告した。とりわけ、c-MycのDNA複製因子機能は議論を呼び、他研究者による完全な立証まで20年を要した。この理由は、現在はキット化されているクロマチン免疫沈降法、リポソーム法を解析手段として使用したが、1987年当時は手製のものを使用したため他者の再現が難しかったからと考えている。

c-Mycは多くのタンパク質と複合体形成し、多様な機能を有すると想定されたので、次にc-Myc結合タンパク質遺伝子を新規、既存なものを含め多数単離同定した。新規遺伝子の中には、がん抑制遺伝子*MM-1*、がん遺伝子*c-myc*と*pim-1*の間に位置し転写スプライシング調節因子をコードする*PAP-1*、がん遺伝子*DJ-1*がある。これらは、それぞれ、小脳変性原因遺伝子、網膜性色素変性症原因遺伝子*RP9*、家族性パーキンソン病原因遺伝子*Park7*であることが後に判明し、“がんと神経変性疾患”研究へと展開していった。以降は*DJ-1*を中心に述べる。

*DJ-1*は189アミノ酸からなる小さなタンパク質であるが、多様な機能を有し、活性亢進ががんに、機能不全が酸化ストレス関連疾患であるパーキンソン病、脳梗塞などの神経変性疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、2型糖尿病などの発症原因になると考えられている。我々は、多数の*DJ-1*結合タンパク質の同定、構造解析などを通じ、*DJ-1*が転写調節、シグナル伝達調節、ミトコンドリア機能調節、プロテアーゼ、シャペロン機能などを通じて抗酸化ストレス能を有し、パーキンソン病発症原因カスケードの最上位に位置することを明らかにした。更に、“酸化ストレス”をキーワードとして、がんとパーキンソン病では共通のシグナル伝達経路、ミトコンドリア機能調節機構を有することを明らかにした。しかしながら、両疾患の出口が正反対である機構は今後解明されなくてはならない問題である。

*DJ-1*は106番目のシステインの酸化レベルで活性が調節され、過剰に酸化されると不活性となる。こうした過剰酸化型*DJ-1*は孤発性パーキンソン病、アルツハイマー病患者脳に蓄積している。そこで、*DJ-1* C106領域に結合し*DJ-1*の過度な酸化を抑制する低分子化合物を同定した。これらは、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳梗塞モデル動物で細胞死と行動異常を抑制し、今後の発展が期待される。

こうした基礎研究から創薬応用研究は、多数の同僚、学生、共同研究者によってなされたものであり、ここに深く謝意を表したい。