

氏 名	駒井 真人
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬科学専攻
学位授与番号	博甲第 7038 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	核内 SphK2/S1P シグナルによるアストロサイト制御機構の解析
論文審査委員	教 授 垣内 力 (主査) 准教授 児玉 進 准教授 加来田 博貴

学位論文内容の要旨

アルツハイマー病 (AD) では、アミロイド β ($A\beta$) の産生・分解のバランス崩壊を発症要因とするアミロイド仮説が支持されている。一方で、 $A\beta$ を標的とした治療薬の効果は限定的であり、 $A\beta$ 以外の病態形成因子の存在が示唆されている。近年、アストロサイトの機能変化と AD 病態の関連が注目されている。AD における活性化アストロサイトは、脂質代謝異常を示し、特に脳内脂質輸送を司るアポリポタンパク質 E (ApoE) の発現が低下している。ApoE は抗炎症作用や $A\beta$ 代謝作用を有することから、ApoE 発現を誘導するレチノイド X 受容体 (RXR) と肝臓 X 受容体 (LXR) は、AD の有望な治療標的と考えられている。しかし、これらを標的とした薬物は、研究グループ間で治療効果が異なり、こうした乖離を引き起こす病態因子の存在が考えられた。

本研究では、スフィンゴシンキナーゼ 2 (SphK2) により産生され、神経炎症反応の促進因子である脂質スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) に着目した。複数のアストロサイトモデルを用いて、SphK2/S1P シグナルの活性化により、RXR/LXR アゴニストによる ApoE 誘導が抑制されることを見出した。また、SphK2 活性の阻害が RXR アゴニスト処理による ApoE 誘導を増強することを明らかにし、SphK2 酵素活性が ApoE 発現制御に重要であることを示した。この時 SphK2 は核に多く存在していたことから、SphK2/S1P シグナルの核内機能の関与が考えられた。ApoE 発現誘導には、*ApoE* プロモーター領域に対する RXR の結合が必要であることから、この結合性についてクロマチン免疫沈降法を用いて解析した。その結果、SphK2 活性化条件では、RXR アゴニスト処理時の *ApoE* プロモーター領域に対する RXR α の結合性が低下していることが明らかとなった。加えて、SphK2 恒常発現細胞では RXR α 発現が低下していたことから、SphK2/S1P シグナルが RXR α の調節因子である可能性が示された。続いて、核内 SphK2 近傍因子を同定し、核内機構の解明を試みた。近位依存性ビオチン化酵素 TurboID によるタンパク質相互作用解析を実施したところ、SphK2 近傍因子には、RNA 代謝に関連するタンパク質が多く含まれていることが明らかとなった。

最後に、SphK2 阻害薬処理により増加した ApoE が $A\beta$ 代謝に及ぼす影響を解析した。SphK2 阻害薬により誘導された ApoE は脂質付加を受け、 $A\beta$ と結合することを見出した。また、SphK2 阻害薬誘導性の ApoE は、ApoE 受容体 LRP4 を介して $A\beta$ 取込を促進することが示された。

以上から、SphK2/S1P シグナルが ApoE 発現を介してアストロサイト機能を制御する可能性が提示された。本研究の結果は、RXR アゴニストの治療効果に差異を生み出す病態関連因子の 1 つとして、SphK2/S1P シグナルが存在する可能性を示している。また、当研究室では神経細胞における SphK2 活性の上昇、 $A\beta$ 産生の増

加を示している。SphK2 阻害薬は神経細胞における A β 産生，アストロサイト機能を同時に制御する有望な治療標的となることが予想される。

論文審査結果の要旨

本論文では、ヒトとマウス由来の複数のアストロサイトモデルを用いて、スフィンゴシンキナーゼ 2 シグナルがアポリポプロテイン E の発現を抑制すること、スフィンゴシンキナーゼ 2 シグナルの阻害がアポリポプロテイン E の受容体を介した A β の取り込みを促進することを明らかにした。これらの知見は、スフィンゴシンキナーゼ 2 シグナルの阻害による AD 治療の可能性を提示するものであり、新規性・重要性の点で博士の学位に値するものと判断した。