

「痙攣発作発症の分子基盤の解明とアルツハイマー病との因果関係の解明」

研究者名： 齋藤 有紀

所属・役職： 北海道大学大学院薬学研究院・助教

共同研究者：

T-1-2

研究分野

医学系研究領域

研究キーワード

アルツハイマー病
てんかん

背景・目的

X11およびX11Lはアルツハイマー病(AD)の原因因子の一つであるアミロイド前駆体タンパク質(APP)の結合分子として単離・同定された脳特異的アダプタータンパク質である。これまでにX11/X11L二重遺伝子欠損マウスを作製し、遺伝子欠損マウス脳内でAD発症の原因であるAβ産生の増加が起こること、自発的な痙攣発作が起きることを明らかにしてきた。そこで本申請研究では、これまで全く異なる発症機構が考えられてきたADとてんかんが、同時発症する機構を分子レベルで解明することを目的とした。

研究の成果

X11/X11L二重遺伝子欠損マウス脳内で、過分極賦活型(HCN)チャネルの機能が低下していることを明らかにしていた。HCNチャネルはN型糖鎖修飾を受けチャネル機能を発揮することが報告されている。そこで、HCNチャネルのN型糖鎖修飾に与えるX11およびX11Lの機能を検証したところ、X11およびX11LはHCNチャネルのN型糖鎖修飾に対し促進的な機能を有することを明らかにした。X11およびX11Lの結合分子であるAPPは細胞内輸送小胞のカーゴ受容体として知られているが、APPがその輸送小胞の積荷としてHCNチャネルを輸送している可能性を示す結果を得た。さらにAPPの代謝亢進がHCNチャネルのN型糖鎖修飾を抑制することを明らかにした。

将来展望

X11およびX11Lの機能欠損により、HCNチャネルの機能低下、APP代謝亢進、輸送異常が起きる。また、本研究によりAPPがHCNチャネルの細胞内輸送を担っている可能性を示した。これらの結果は、ADモデルマウスがてんかんを起こす現象およびADとてんかんの因果関係を分子レベルで解明できる可能性を示しており、今後、さらなるAPPとHCNチャネル機能の関係性の解析を行っていく。具体的には、APPTランスジェニックマウス脳におけるHCNチャネル量および機能を評価する。更に、X11およびX11Lが担うAPPおよびHCNチャネル輸送における機能を解明し、ADとてんかん発症においてX11、X11L、APP、HCNチャネル分子が相互に果たす機能を解明していく。

図表・グラフ・写真・ポンチ絵・フロー図：



明らかにした事象



既知の事象

