

「p3-Alcの解析によるアルツハイマー病発症機構の解明」

研究者名：羽田沙緒里

所属・役職：北海道大学大学院薬学研究院・助教

共同研究者：なし

T-1-22	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
--------	-----------------	---------------------

背景・目的

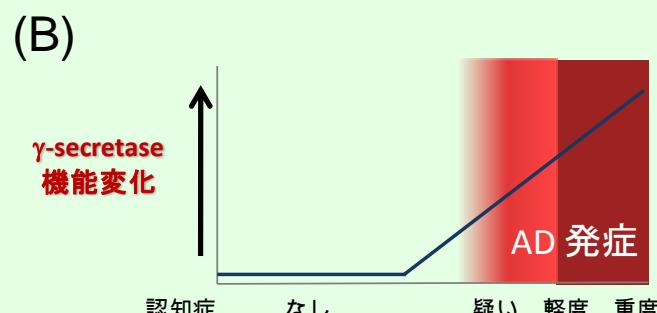
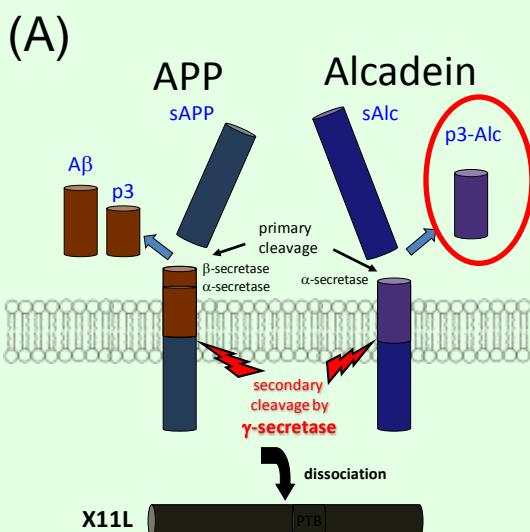
孤発性アルツハイマー病(AD)の発症機構は未解明であり、診断法や治療法も確立されていない。ADの原因因子APPと同じ様式で代謝をされ、生理的機能や局在も相同であるI型膜タンパク質Alcadein(Alc)に着目し、その代謝産物であるp3-Alcの解析を行うことによって、孤発性ADの発症メカニズムの解明を目指す。

研究の成果

これまでに培養細胞を用いた解析から、AlcとAPPの二段階目の切断酵素である γ セクレターゼの触媒サブユニットPresenilinの変異がAPPのみならずAlcの二次切断を変化させることを明らかにしてきた。p3-Alcの解析によって γ セクレターゼの機能変化を検出できることができることが示唆されたため、本研究において、孤発性AD患者の脳脊髄液を用いてp3-Alcの解析を行った。その結果、発症初期のAD患者において、疾患特異的にp3-Alcの γ セクレターゼ切断が変化している可能性があることを明らかとした。これにより、p3-AlcがADの新たなバイオマーカーとなる可能性も示唆された。また、ADのリスクファクターであるApoEがAlcに対してどのような影響を与えるかを培養細胞を用いて解析したところ、ApoEがAlcの代謝に影響することが明らかとなった。

将来展望

本研究で、遺伝子に変異を持たない孤発性AD患者においても、 γ セクレターゼの機能に変化がある患者が一定数存在することが明らかとなった。Alcの代謝解析を進めることによって、AD発症機構の解明だけではなく、新たなバイオマーカーや治療薬の開発にも貢献できる可能性がある。また、AD最大のリスクファクターであるApoEのアイソフォームによる違いがAD発症にどのように関与しているのかは明らかとなっていない。本研究でApoEによって、Alcの代謝が変化することが明らかとなったので、さらなるAlcの代謝解析を行なうことにより、ApoEによるAD発症機構の解明に貢献できると考えている。



- (A) APPとAlcの代謝。APPとAlcは γ セクレターゼによる二次切断を受けることによって、APPからは $\text{A}\beta$ とp3が、Alcからはp3-Alcが生成する。
- (B) AD発症前から γ セクレターゼの機能変化が起こっている可能性が示唆された。