

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

APP代謝及びA β 産生機構における ATBF1の機能解析

アルツハイマー病研究部・病因遺伝子研究室
鄭 且均 室長

平成 24 年 4 月 12 日(木) 午後 4 時 00 分～
研究所 2 階会議室

高齢社会に突入した我が国における認知症患者数は現在約 200 万人と推定され、その数は今後も増加すると予想されている。認知症の約半数はアルツハイマー病(AD)によるもので、その根本的な予防・治療法は確立しておらず、その確立には病因、病態解明が必須である。AD 病態を促進させる鍵分子であるアミロイド β 蛋白(A β)はアミロイド前駆体タンパク質(APP)から β 及び γ セクレターゼで順次切断されることにより産生され、細胞外に蓄積し、引き続き、神経原繊維変化を引き起こすことで神経細胞死や認知機能障害が起こると考えられている。従って、A β の産生を抑えることが AD の治療・予防に有効な手段の1つである。家族性 AD の最初の原因遺伝子として APP が同定されたが、APP の神経細胞内での代謝制御による A β 産生機構、APP の生理機能などは不明な点が残されている。最近の研究では、APP が代謝・運送の異常を起こすことで A β 産生が制御され、AD の発症に深く関わっていることが報告されている。APP の細胞質ドメインは他の蛋白質と相互作用し APP の代謝・運送などに重要な役割を果たしている。例えば、CDK5 や GSK-3 β 、CDK1/CDK2 などは APP の細胞質ドメインをリン酸化することで、②X11 や X11L, Fe65 などは APP の細胞質ドメインと結合することで APP の代謝等を制御し、A β 産生に影響することが報告されている。従って、APP の代謝・機能及び運送を制御する結合タンパク質の発見やそのタンパク質の機能解析は、AD の発症機構の解明に重要であると考えられる。最近、我々は ATBF1(AT-motif binding factor1)が ①AD 脳の神経細胞の細胞質で過剰発現すること、②APP と結合し APP を安定化することで、A β の産生を増加させることを発見した。本講演では APP 代謝及び A β 産生における ATBF1 の機能を報告する。