

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

家族性アルツハイマー病原因因子 Presenilin-1 とエンドサイトーシス：  
レトロマー輸送による細胞内局在および発現レベルの制御

アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室

木村 展之 室長

平成 28 年 10 月 13 日 (木) 16 時 00 分～  
第 1 研究棟 2 階大会議室

アルツハイマー病 (AD) 発症の引き金となる  $\beta$  アミロイド蛋白質 ( $A\beta$ ) は、エンドソームと呼ばれる細胞内輸送小胞においてアミロイド前駆体蛋白質 (APP) から切断産生されることが知られている。我々はこれまでの研究成果により、老化に伴うエンドサイトーシスの障害が APP の代謝を変化させ、時間依存的な  $A\beta$  蓄積の要因となることを明らかにした。そして近年、AD 患者を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析においてエンドサイトーシス関連因子が次々と同定され、APP 切断酵素の 1 つである  $\beta$ -secretase (BACE1) もまたエンドサイトーシス障害によってエンドソーム内に蓄積することが確認されている。

一方、 $A\beta$  の産生には BACE1 に続いて  $\gamma$ -secretase による切断が不可欠であり、その活性中心である Presenilin-1 (PS1) の遺伝子変異は、家族性 AD の最も主要な原因でもある。そこで今回我々は、老化に伴うエンドサイトーシスの障害が PS1 の細胞内局在や機能にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするため、主に神経系培養細胞を用いて検索を行った。その結果、PS1 は APP や BACE1 と異なり、エンドサイトーシスに障害が生じた場合は retomer と呼ばれる蛋白質複合体の働きによってエンドソームからトランスゴルジネットワークへと回収され、さらに小胞体へと輸送されてプロテアソームによる分解を受けることで、不要にエンドソーム内に蓄積しないようコントロールされていることを発見した。Retomer 関連因子は上述したゲノムワイド関連解析でも複数同定されており、retomer の機能障害が  $A\beta$  産生を促進して病変形成を悪化させることが *in vitro* でも *in vivo* でも報告されているが、本研究の成果により、retomer の機能障害は PS1 の細胞内局在制御システムを破綻させることで  $A\beta$  産生を正に傾けている可能性が示唆された。