

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

アルツハイマー病の原因遺伝子プレセニリンは、アルツハイマー病の危険因子であるアポリポ蛋白Eの分泌も制御する

Journal of Neuroscience

研究成果の概要

アルツハイマー病の分子病態に最も強くかかわる分子（原因分子）は、 $A\beta$ であると理解されている。 $A\beta$ 代謝に大きな影響をあたえるのは、APP(前駆分子)から $A\beta$ を切り出す ($A\beta$ 産生) 酵素であるプレセニリン (PS) であり、 $A\beta$ を代謝 (分解、除去) に働く ApoE である。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子に1つが PS であり、PS 遺伝変異があると $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比が上昇することが知られている。 $A\beta_{42}$ は強い凝集作用を持ち、神経毒性が強いことが知られている。一方 $A\beta_{40}$ は凝集作用が弱く、むしろ神経保護作用を持つことが分かっている。したがって、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比の上昇は、 $A\beta$ 凝集が促進し、神経毒性も強まることから AD 病態を促進すると考えられる。

一方、ApoE は、脳内 $A\beta$ と結合し (HDL-ApoE- $A\beta$)、 $A\beta$ の分解・除去に働くことが知られており、その作用に ApoE3, ApoE4 の違いがある (ApoE3>ApoE4) ことが分かっている。脳内 $A\beta$ 沈着は、 $A\beta$ 産生と除去・分解のバランスで決まるため、PS と ApoE は、それぞれの独立した役割・メカニズムによって AD 発症に関与すると考えられてきた。

しかし、今回の研究は、いままでの理解を覆し、両者が深く関連するとの驚きの結果を示したのである。すなわち (1) PS 欠損細胞では、ApoE 分泌が著しく減少または消失すること (図1)、(2) 野生型 PS を導入することで、ApoE 分泌は完全に回復したが、PS 遺伝子変異導入細胞では、ApoE 分泌の回復は不完全であること等を発見したのである (図2)。これらの結果は、マウスに PS 阻害剤を投与しても ApoE 分泌が低下することを確認し、また、PS 遺伝子変異を持つ人の血清中の ApoE レベルが健常者より低下していることを確認することによって検証された。

これらの事実は、PS 遺伝子変異を持つ人では、PS 機能低下による $A\beta$ 産生変動に加えて、PS 機能低下による危険因子 ApoE の分泌低下を介して相乗的に AD 発症を促進することを示している。また PS 遺伝子変異のない人においても、PS 機能変動がある場合には、ApoE レベルの低下によって AD 分子病態を促進する可能性を示している。治療や予防戦略として、PS の機能強化 (発現増加など) の可能性を考えている。

なお、本研究は、名古屋市立大学大学院・医学研究科・神経生化学分野の道川誠教授、鄒 鶴准教授らの研究グループならびに大分大学、新潟大学、東京大学の研究者との共同研究によってなされた研究である。

本研究は北米神経学会誌である「Journal of Neuroscience」に令和4年1月5日に Web 上の Early release で公開された。

【背景】

アルツハイマー病は、超高齢社会に突入した我が国において増加する認知症の半数以上を占める神経変性疾患であり、65歳以降に発症率が増加する疾患です。この疾患の予防法、治療法開発には、発症メカニズムの解明が必要です。メカニズム解明のカギとなるのが、発症危険因子ならびに原因遺伝子からのアプローチが有効な方法と考えられています。

アルツハイマー病の分子病態に最も強くかかわる分子（原因分子）は、 $A\beta$ であると理解されている。 $A\beta$ 代謝に大きな影響をあたえるのは、APP(前駆分子)から $A\beta$ を切り出す ($A\beta$ 産生) 酵素であるプレセニリン (PS) であり、 $A\beta$ を代謝 (分解、除去) に働く ApoE である。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子に1つが PS であり、PS 遺伝変異があると $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比が上昇することが知られている。 $A\beta_{42}$ は強い凝集作用を持ち、神経毒性が強いことが知られている。一方 $A\beta_{40}$ は凝集作用が弱く、むしろ神経保護作用を持つことが分かっている。したがって、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比の上昇は、 $A\beta$ 凝集が促進し、神経毒性も強まることから AD 病態を促進すると考えられる。

一方、ApoE は、脳内 $A\beta$ と結合し (HDL- $A\beta$)、 $A\beta$ の分解・除去に働くことが知られており、その作用に ApoE3, ApoE4 の違いがある (ApoE3>ApoE4) ことが分かっている。脳内 $A\beta$ 沈着は、 $A\beta$ 産生と除去・分解のバランスで決まるため、PS と ApoE は、それぞれの独立した役割から AD 発症に関与すると考えられてきた。

これまで上記の原因遺伝子 PS と危険因子 ApoE は、それぞれ独立したメカニズムで AD 発症に関わると考えられてきました。しかし、今回の我々の研究から、PS が ApoE 代謝を強く制御するという驚くべき想定外の結果を得たのです。

【研究の成果】

今回の研究で、我々は、PS の $A\beta$ 産生作用以外の作用として孤発性 AD の危険因子である ApoE 代謝への影響の可能性について着想し、検討を行いました。PS と ApoE は、それぞれ独立したメカニズムで AD 発症を誘導すると考えられていましたが、(1) 驚くべきことに PS 欠損細胞では、ApoE 分泌が著しく減少または消失すること (図1)、(2) 野生型 PS を導入することで、ApoE 分泌は完全に回復しましたが、PS 遺伝子変異導入細胞では、ApoE 分泌の回復は不完全であることを発見しました。(図2)。また、(3) PS 活性阻害剤で処理すると、ApoE 分泌が低下することを明らかにしました。この細胞での結果に合致して、(4) マウスに PS 阻害剤を腹腔投与したところ、髄液への ApoE 分泌が抑制されました。さらに、(5) PS 遺伝子変異を持つ人の血清中の ApoE レベルを定量したところ、健常者の血清中の ApoE レベルと比較して有意に低下していることが明らかになりました。また、(6) PS の機

能によって、ApoE の細胞内局在が変化（核内に移動）することも明らかにし、細胞質の ApoE レベルの低下により分泌低下がおこっている可能性を示しました。

これらの事実は、PS 遺伝子変異を持つ人では、PS 機能低下による A β 産生変動に加えて、PS 機能低下による危険因子 ApoE の分泌低下を介して相乗的に AD 発症を促進することが分かりました。また PS 遺伝子変異のない人においても、PS 機能変動がある場合には、ApoE レベルの低下によって AD 分子病態を促進する可能性が示されました。治療や予防戦略として、PS の機能強化（発現増加など）の可能性を考えております。

【研究のポイント】

- アルツハイマー病の原因遺伝子 PS は、従来から考えられてきた A β 産生の異常のみならず、アルツハイマー病の危険因子である ApoE の分泌制御に深くかかわることを明らかにした。
- 脳内アミロイド沈着は、A β 産生（PS が関わる）と A β 除去（ApoE が関わる）のバランスによって調整されるが、PS 遺伝子変異はその両者に影響して疾患発症に関わると考えられた。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

現在までに、治療・予防薬開発は、脳内 A β 産生抑制・産生調節、A β 除去に主眼を置いた研究であった。PS 阻害剤の開発、ならびに ApoE 産生増加やワクチン・モノクローナル抗体開発などである。こうした考え方に対して、今回の我々の研究結果は、PS 阻害ではなくむしろ PS 機能強化によって、脳内 A β 42 比を低下させ、かつ ApoE 分泌増加を図ることができる可能性を示しており、新しい治療薬開発につながるのではないかと考えている。

【用語解説】

1. アミロイド β (A β) : アルツハイマー病病態を促進させる鍵分子である A β はアルツハイマー病の原因遺伝子であるアミロイド前駆タンパク質 (APP) から 2 つのプロテアーゼ (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る。
2. プレセニリン : プレセニリンは、A β を産生する γ セクレターゼ複合体の活性中心サブユニットである。 γ セクレターゼ複合体は、プレセニリン、ニカストリン、APH-1、PEN-2 の 4 つの膜タンパクから構成される。

A β の産生

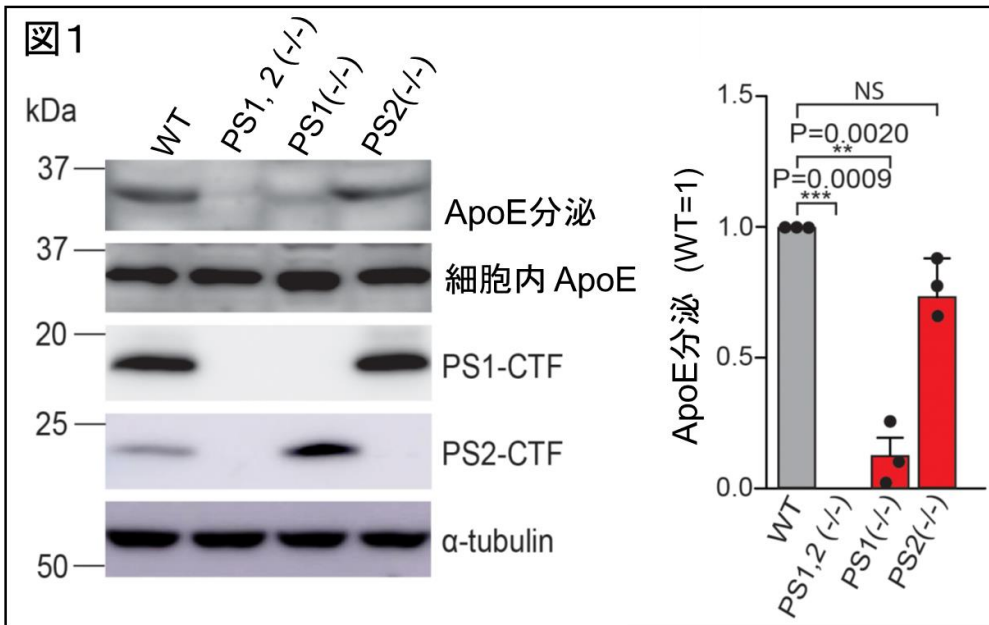
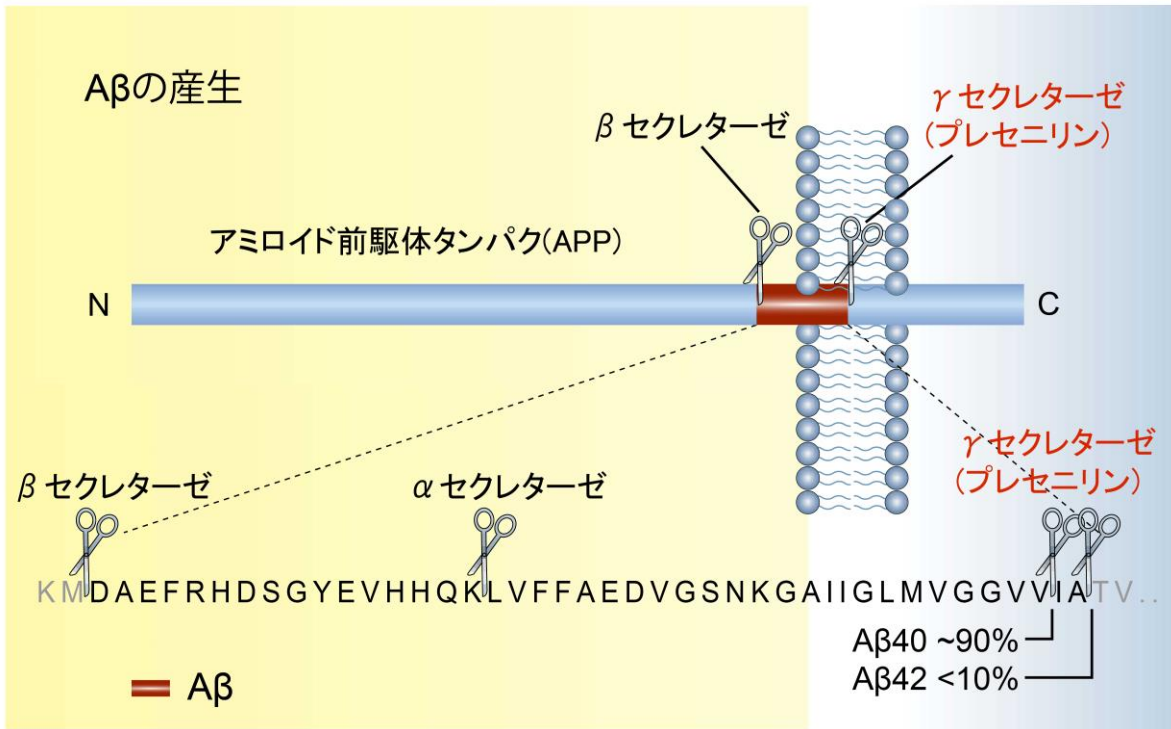


図1。図1。PS 遺伝子欠損細胞における ApoE の分泌変化。野生型(WT)マウス胎児線維芽細胞に比べ、PS1 および PS2 欠損細胞の ApoE の分泌が消失している。PS1 欠損細胞の ApoE の分泌が顕著に低下している。

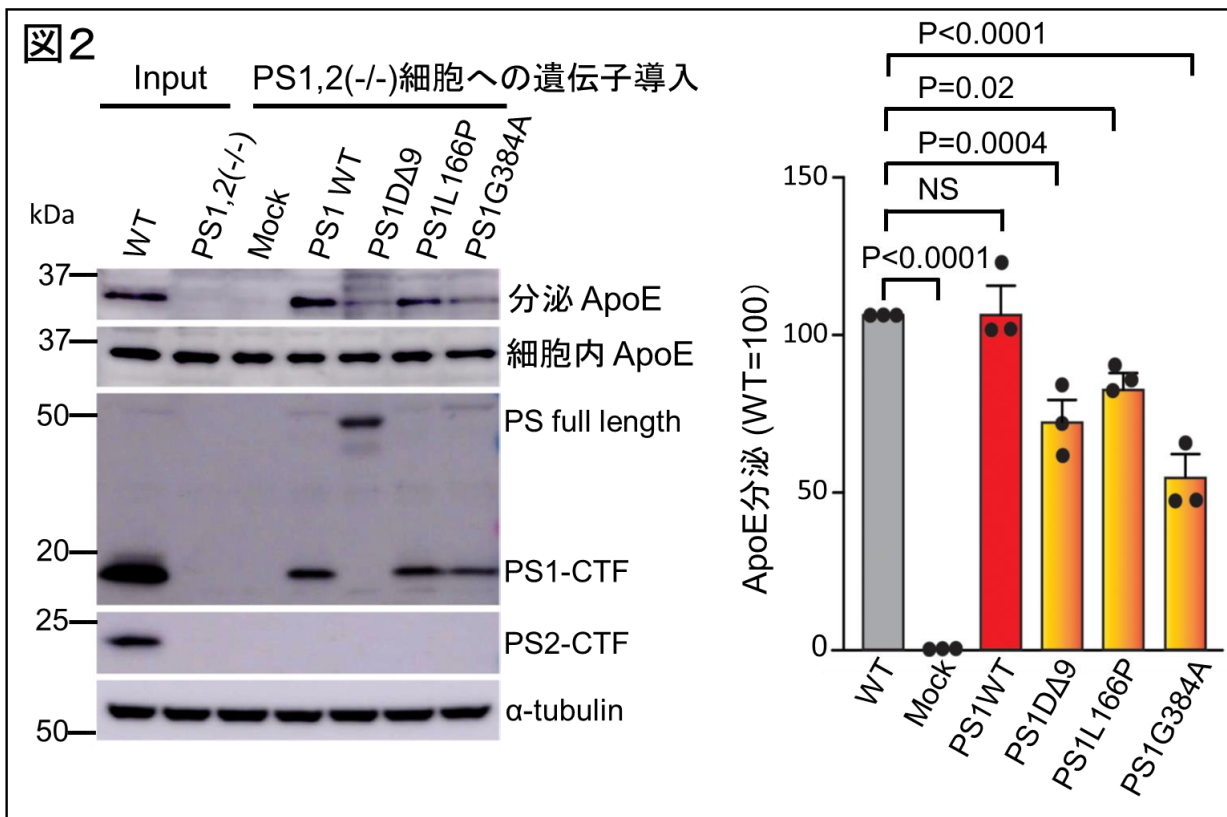


図2。ApoE 分泌における変異型 PS1 の作用。PS1 および PS2 欠損マウス胎児線維芽細胞に、野生型 PS1、あるいは変異型 PS1 を導入した。野生型 PS1 と比べ、変異型 PS1 の ApoE 分泌促進効果が低下している。

【研究助成】

本研究は、奨学寄附金、文部科学省科学研究補助金、日本医学会総会記念医学振興基金、大幸財団、ヒロセ財団の助成を受けたものである。

【論文タイトル】

Presenilin is essential for ApoE secretion, a novel role of presenilin involved in Alzheimer's disease pathogenesis.

(プレセニリンは、ApoE 分泌に必須である。アルツハイマー病分子病態におけるプレセニリンの新らたな役割)

【著者】

Sadequl Islam¹, Yang Sun¹, Yuan Gao¹, Tomohisa Nakamura¹, Arshad Ali Noorani¹,
Tong Li², Philip C Wong², Noriyuki Kimura³, Etsuro Matsubara³, Kensaku Kasuga⁴,
Takeshi Ikeuchi⁴, Taisuke Tomita⁵, Kun Zou¹, and Makoto Michikawa¹

Islam Sadequl¹, 孫 陽¹、高 原¹、中村知寿¹、Arshad Ali Noorani¹, Tong Li², Philip
C Wong², 木村成志³、松原悦朗³、春日健作⁴、池内 健⁴、富田泰輔⁵、鄒 鷗^{1,*}, 道川
誠^{1,*} (*責任著者)

【所属】

¹名古屋市立大学大学院医学研究科神経生化学分野

²ジョンズホプキンス大学神経科学

³大分大学医学部神経内科学講座

⁴新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

⁵東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻医療薬学講座

【掲載学術誌】

学術誌名 ; Journal of Neuroscience

DOI 番号 : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2039-21.2021>

【研究に関する問い合わせ】

(1) 名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 道川 誠
住所 : 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-853-8141 FAX : 052-841-3480
E-mail : michi@med.nagoya-cu.ac.jp

(2) 名古屋市立大学 大学院医学研究科 准教授 鄒 鷗
住所 : 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-853-8141 FAX : 052-841-3480
E-mail : kunzou@med.nagoya-cu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 医学・病院管理部経営課
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-858-7114 FAX : 052-858-7537
E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合のご連絡につきましては、下記の問い合わせ先にて承ります。

【産学連携・共同研究等に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 事務局大学管理部学術課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8309 FAX : 052-841-0261

E-mail : ncu-innovation[at]sec.nagoya-cu.ac.jp