



Title	Mechanism of altered cleavage of substrates by -secretase including presenilin without pathogenic gene mutations [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	胡, 安琪
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13770号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/75919
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	HU_ANQI_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 胡安琪

審査担当者	主査	特任教授	鈴木利治
	副査	教授	木原章雄
	副査	准教授	多留偉功
	副査	准教授	佐々貴之
	副査	助教	羽田沙緒里

学位論文題名

Mechanism of altered cleavage of substrates by γ -secretase including presenilin without pathogenic gene mutations

(遺伝子変異に依存しない γ セクレターゼによる基質の切断変化機構の解明)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

アルツハイマー病(AD)は、アミロイド β ($A\beta$)がシナプス毒性を発現し発症する。 $A\beta$ は、I型膜タンパク質であるアミロイド β 前駆体タンパク質(APP)が細胞外（ルーメン内）領域で β セクレターゼ(BACE1)による切断を受け、さらに膜内で γ セクレターゼ複合体による切断を受け産生する。原因遺伝子(*APP*と*PSEN*)に変異をもつ家族性AD(FAD)では、神経毒性が強いアミノ酸数42の $A\beta_{42}$ や $A\beta$ の産生総量が増加する。しかしながら、患者数の95%以上を占める孤発性AD(SAD)で、 $A\beta$ の生成の変化が生じているのかは明らかになっていない。

胡安琪は、 $A\beta$ 生成酵素 γ セクレターゼに着目し、この仕組みの解明に取り組んだ。 γ セクレターゼの触媒ユニットは*PSEN1*がコードするPS1であり γ セクレターゼ複合体は膜の脂質ラフト（生化学的にdetergent resistant membrane region/DRMと呼ぶ）で強い活性を示す。基質であるAPP CTF β （APPがBASE1で切断された膜貫通領域を含むC末側）は、DRMで γ セクレターゼによる切断を受け $A\beta$ を生成する。胡安琪は、まず、(1) SAD由来脳組織のDRMでは、非認知症DRM（対照）と比較して、コレステロール含量が有意に低く、PS1がDRMから非DRMへ移行している（膜局在変化）ことを見いだした。(2) 次に *in vitro*で調製したC99/CTF β -FLAGを基質に用いて、SADのDRMにおける $A\beta$ 産生が対照と比較して大きく上昇している事を見いだした。これは、ヒトサンプルでPS1に遺伝子変異が無くても $A\beta$ の産生が増加する事を示した初めての例である。この分子機構を解明する目的で、胡安琪は、細胞を用いてSAD状態の γ セクレターゼ活性を再現した。コレステロールを過剰もしくは欠乏の状態に細胞を培養し、 γ セクレターゼ複合体構成因子の膜内微局在と $A\beta$ の生成変化を解析した。コレステロールを欠乏させたDRMでは、SADと同様に γ セクレターゼの構成因子が減少し、同時に $A\beta$ の産生が有意に増加した。このことから、神経細胞へのコレステロール供給の減少が、 γ セクレターゼ構成因子の膜内局在に変化を与え、DRMでの基質切断を変化させたと考えられた。(3) この現象を *in vivo*で再構成する目的で、マウスを高コレステロール餌で飼育したが脳内のコレステロールレベルは変化しなかった。そこで、マウス脳から膜分画を調製し、膜に直接コレステロールを供給もしくは欠乏させた。 γ セクレターゼ構成因子の顕著な膜局在変化は再構成されなかったが、DRMにおける $A\beta$ 産生は

増加傾向をしめした。SAD の最大の危険因子は ApoE の $\epsilon 4$ アイソフォームである。中枢では、ApoE がグリア細胞が産生するコレステロールを神経細胞に供給する役目を果たしており、 $\epsilon 4$ はこの能力が低いとされている。胡安琪は、SAD では神経のコレステロールレベルの低下が γ セクレターゼの基質切断に変化を与えることを見だし、この現象を細胞を用いて再構成し、DRM のコレステロールレベルの低下が γ セクレターゼ構成因子の膜局在を変化させ、DRM における A β の生成を亢進することを実証した。

これは要するに、SAD 発症原因を解明した研究であり、*PSEN* 遺伝子に変異が無くても脳神経系の A β 産生を増加させる仕組みを解明した研究であり、患者の多数 (95%) を占める SAD の発症機構の解明と新たな治療薬標的の開発に大きく貢献する研究成果である。

よって、著者は、北海道大学博士 (薬科学) の学位を授与される資格があるものと認める。