HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	γセクレターゼによるAlcadeinの切断機構の解明と膜脂質組成が基質切断に及ぼす影響の解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	朴, 懿
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11850号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59270
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Piao_Yi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　朴　懿

	主　査	教　授	鈴　木　利　治
審査担当者	副　査	特任教授	有　賀　寛　芳
	副　査	講　師	多　留　偉　功
	副　査	講　師	米　田　宏

学 位 論 文 題 名

γセクレターゼによる Alcadein の切断機構の解明と
膜脂質組成が基質切断に及ぼす影響の解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

γセクレターゼ複合体は、I 型膜タンパク質が細胞外膜近傍で一段階目の切断を受けて生成する膜貫通ドメインを含む C 末断片(CTF)を、膜内で切断するアスパラギン酸プロテアーゼである。その触媒ユニットであるプレセニリン(PS)は、家族性アルツハイマー病(SAD)の原因遺伝子として同定されている。変異を持つ PS を含むγセクレターゼは、アミロイド前駆体タンパク質 APP がβセクレターゼ切断によって生成する APP-CTFβを切断する際に、神経毒性を示すAβ42 を多く産生する事が知られている。これは PS 遺伝子に変異を持つ FAD の発症原因とされている。しかしながら、患者の 95%以上を占める孤発性アルツハイマー病(SAD)の発症原因は未解明であるが、朴懿が所属する研究室では、患者脳脊髄液(CSF)のアルカデイン(Alc)の切断産物の解析から、PS 遺伝子に変異が認められなくても Alc のγ切断が変化している可能性を示してきた（*Ann. Neurol.* [2011] 69, 1026-1031）。しかしながら、凝集性が高くγ切断の変化を正確に捉えにくいAβでは、SAD 患者でγ切断変化が起こっていることは実証できていなかった。朴懿は、（１）Alc のγ切断の分子機構を解明し（*PLoS One* [2013] 8, e62431)、細胞の膜脂質組成を変化させる事で、APP および Alcα のγ切断が PS 遺伝子に変異が無くても変化する事を細胞を用いた解析で明らかにした。（２）次に、基質のγ切断がこれまで言われていた膜脂質ラフトだけでなく、非ラフト膜でも起こる事を始めて見いだした。さらに、APP と Alcα を用いて、PS 遺伝子変異に依存しないγセクレターゼによる基質切断変化が、γセクレターゼを含む膜ラフト成分の局在変化によることを明らかにした。（３）このような変化が、SAD 患者で認められるかどうかを解析するために、SAD 患者および認知障害を持たない同年齢対照の死後脳を用いて、膜ラフトタンパクの局在変化を解析した。その結果、非認知障害群と比較して、SAD 患者群の 40%で、ラフトマーカータンパクおよび活性化γセクレターゼ構成因子の局在変化が認められ、その変化は膜脂質組成の変化に伴いγセクレターゼによる基質切断が「病的」に変化した細胞と同じであった。本論文は、SAD 患者脳で、γセクレターゼの局在変化を明らかにした世界初の解析であり、SAD の発症機構の約 4 割は、PS 遺伝子に変異が無くてもγセクレターゼの基質切断変化により発症する可能性を実験的に実証したものである。これは要するに、AD 患者の多数（４０%）は、膜脂質組成の変化に伴うγセクレターゼの基質切断変化により発症することを実証したもので、新たな創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。