HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	BACE1によるAPP切断部位選択機構の解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木村, 彩乃
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12275号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62159
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ayano_Kimura_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　　木　村　彩　乃

	主　査	教　授	鈴　木　利　治
審査担当者	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

学 位 論 文 題 名

BACE1 による APP 切断部位選択機構の解析

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タンパク質(Aβ)が可溶性オリゴマーを形成しシナプス毒性を発現することで発症する。Aβ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ることで産生する。BACE1 は、アスパラギン酸プロテアーゼで I 型膜タンパク質である。BACE1 による APP の切断部位として Asp1 と Glu11 の 2 か所が同定されている（番号は Aβ配列のアミノ酸部位）。Asp1 切断からは Aβ1-40 を、Glu11 切断からは Aβ11-40 が産生される。AD 患者脳内では、何らかの要因により Asp1 の切断が増加し、Aβ1-40、及び凝集性の高い Aβ1-42 が増加することが AD 発症の原因の一つであると考えられている。若年性 AD 患者において切断部位である Glu11 の変異が発見され、この変異体では Glu11 の切断が抑制され、Asp1 における切断の増加、それに伴い Aβ1-40 および Aβ1-42 の増加が認められる。しかし、Asp1 と Glu11 の切断がどのように決定されるのかは明らかになっていなかった。 木村彩乃は、この仕組みの解明に取り組み、BACE1 による APP 切断部位の選択機構を解明した。（１）FAD 変異を導入した APP を発現する細胞を用いて、Asp1 と Glu11 の切断の二者択一的選択機構を解明し、切断サイトの二者択一的選択が AD 発症に関わっている事を示す成果を得た。（２）human APP (hAPP)と mouse APP (mAPP)から産生される Aβ分子種のパターンは異なっている点に着目し、hAPP では Aβ1-40 が主要分子種であるのに対し、mAPP では Aβ11-40 が主要分子種として産生される機構を解明した。種間の APP の切断部位の違いは 676、684 番目のアミノ酸の違いに起因することを初めて実証した。さらに、（３）pH 変化により Asp1 と Glu11 の切断の選択が変化することを見いだし、細胞内膜領域におけるそれぞれ選択的切断が起こる場所を同定した。

これは要するに、AD 発症原因因子 Aβの生成酵素 BACE1 の APP 切断制御機構を解明した研究であり、APP 遺伝子に変異が無くても酵素(BACE1)および基質(APP)の膜内局在変化が発症性 Aβ1-40/42 の増加を引き起こす仕組みを解明した研究であり、患者の多数（95%）を占める孤発性 AD の発症機構の解明と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。