



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	BACE1によるAPP切断部位選択機構の解析 [全文の要約]
Author(s)	木村, 彩乃
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/62160
Type	doctoral thesis
File Information	Ayano_Kimura_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 木村 彩乃

学 位 論 文 題 名

BACE1 による APP 切断部位選択機構の解析

アルツハイマー病 (AD)は認知記憶障害を主症状とする不可逆的な進行性の神経変性疾患である。AD に特徴的な病理的所見として老人斑の形成が挙げられ、その主要構成成分は、約 40 アミノ酸から成るアミロイドβ (Aβ)である。Aβは、アミロイドβ前駆体タンパク質(APP)が BACE1 による切断を受けた後、γ-secretase による膜内切断を受け産生される。また、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。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。

近年、若年性 AD 患者において切断部位である Glu11 の変異が発見された。この変異体では、Glu11 切断が抑制され、Asp1 切断が増加し、それに伴う Aβ1-40 の増加が認められた。さらに、軽度認知障害患者において、Aβ11-40 が健常人に比べ有意に減少していることが報告されている。これらのことから、BACE1 による Glu11 と Asp1 の切断部位の変化は AD 発症機構の一因である可能性が考えられる。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い。そこで私は、BACE1 による APP 切断部位の選択機構の解明を目的に研究を行った。

本研究において、(1)家族性 AD 変異 APP を用いた解析により、変異により Asp1、Glu11 切断が変化することを明らかにし、Asp1 と Glu11 切断サイトの二者択一的選択が AD 発症に関与していることを示した。(2)human APP と mouse APP から産生される Aβ分子種が異なることを示し、この切断部位の違いが 676、684 番目のアミノ酸の違いに起因することを明らかとした。(3) BACE1 による APP の切断部位選択は、APP、BACE1 が局在する場、および pH によって決定されている可能性を示した。