

特別講演会のお知らせ

演題：「認知症発症における γ セクレターゼ、及びその基質の分子機序の解明を目指したマウスモデルの作製」

演者：渡部 博貴 先生

(ハーバード大学、ブリガム・ウィメンズ病院、神経学部門)

日時：平成 26 年 1 月 10 日 (金) 16:00~17:30

場所：北海道大学薬学部 1 階 臨床薬学講義室

主催：北海道大学大学院薬学研究院

日本薬学会北海道支部

共催：日本生化学会北海道支部

北海道分子生物学会

概 要

家族性アルツハイマー病(AD)の原因遺伝子である *Presenilin-1* (*PSEN1*) 及び *Presenilin-2* (*PSEN2*) 遺伝子がコードするプレセニリン (PS1 及び PS2) は膜内アスパラギン酸プロテアーゼ複合体 (γ セクレターゼ) の触媒サブユニットとして、AD 患者脳内にみられる老人斑の主成分 β アミロイドペプチド (A β) 産生に関わっている。しかし γ セクレターゼ及びその基質をコードする遺伝子のノックアウトは発生期に致死となる事が知られており、成体脳におけるそれらの *in vivo* での機能はこれまで詳細に調べられていなかった。そこで我々は Cre/*loxP* 系を使用して、成体神経細胞特異的 *Psen1/Psen2* コンディショナルノックアウトマウス (PS cDKO マウス) を作製し、 γ セクレターゼ活性が成体脳での神経細胞の生存維持に必須であるという知見を示してきた。この事から家族性認知症患者で同定された *PSEN* 遺伝子変異では、正常な γ セクレターゼ機能が消失する事によって神経変性が惹起されるのではないかと仮定した。この仮説を直接的に証明するため、老人斑を伴わない前頭側頭型認知症 (FTD) 家系で同定された *PSEN1* c. 548G>T 変異 (p. 183G>V) に着目し、その変異を組み入れたノックイン (KI) マウスを作製した。この KI マウス脳では PS1 の転写産物・タンパク質、及び γ セクレターゼ酵素活性の著しい低下がみられた。モリス水迷路試験を用いて空間記憶・学習能力を測定したところ、KI/KI マウスでは、訓練後の記憶能力テストにおいて軽度の記憶低下が認められた。これらの結果より、家族性 FTD で同定された *PSEN1* c. 548G>T 変異は、 γ セクレターゼ活性の機能消失型変異であり、この変異そのものによって認知機能を低下させる事が *in vivo* で証明された。次に γ セクレターゼ活性がどの基質を介して神経細胞の生存を維持しているのか、*Notch1* 及び *Notch2* の成体神経細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスを作製した。*Notch1* 及び *Notch2* cKO マウスでは、PS cDKO マウスで認められた顕著な進行性神経変性はみられなかったことから、成体脳での神経生存に必要な γ セクレターゼ活性は少なくとも Notch を介していない事を明らかにした。現在、 γ セクレターゼ活性による成熟神経細胞の生存維持の分子機序を検討中である。

連絡先：北海道大学大学院薬学研究院・神経科学分野
鈴木 利治 (TEL : 0 1 1 - 7 0 6 - 3 2 5 0)