

一般開放制限
2001年7月5日 木曜日
アメリカ東海岸時間 2:00 p.m.

連絡先: Cherita Gonzales
202-326-6414
cgonzale@aaas.org

アルツハイマー病のプラーク合成反応にも有益な側面が？
- 「サイエンス」誌掲載論文が遺伝子発現調節への関与を示唆 -

アルツハイマー病患者の脳で「プラーク（沈着物）」蓄積の原因となる分子が、正常な遺伝子発現においても機能を果たしている可能性があることが、細胞培養を用いた研究で示唆された。この研究は、世界的に知られる「サイエンス」誌の7月6日号に掲載される。

この結果がヒトでも再現できることが確認されれば、プラークがなぜ形成されるのかという謎、さらには、アルツハイマー病発症の基本的メカニズムの解明に役立つ可能性がある。

著者らは、さらに、プラーク分子形成自体は、生物学的に有意義な反応であることを明らかにし、プラーク合成を阻害する薬物は思わぬ副作用を持ち得ると述べている。現在のところ、プラーク合成阻害剤は、アルツハイマー病治療薬候補として研究が進められている。

プラークの前駆体となるタンパク（アミロイド前駆体タンパク質 amyloid precursor protein(またはAPP)は、脳神経細胞の細胞膜中に存在しており、その正常の機能がどのようなものであるかは、長い間研究されてきた。

このタンパクは、複数の酵素の働きで小さく切断される。反応の最終段階は、ガンマ切断 (gamma cleavage) と呼ばれ、これにより最後に残った分子が二つの小さな断片に切断される。

悪名高いアルツハイマー病のプラークは、これらの断片の一つであるベータ・アミロイドペプチドが脳細胞から分泌され形成される。残りの断片はAPPの「断端 (Tail)」となり、細胞膜から細胞内部にぶら下がるようにして存在しており、その機能は未だ解明されていない。

「サイエンス」誌に発表された論文の著者である、テキサス・サウスウエスタン・メディカル・センター、ハーワード・ヒューズ医学研究所のシンウエー・ツァ

オ氏とトーマス・C・スッドホフ氏は、APP断端が核内に移動し、遺伝子発現に何らかの機能を果たしているのではないかとしている。

「アルツハイマー病の原因となるベータ・アミロイド断片を産生する、ガンマ切断の生物学的意義を初めて明らかにした」と、スッドホフ氏は述べている。

同氏らは、「ノッチ (Notch)」と呼ばれるタンパクからヒントを得た。このタンパクは、細胞内でAPPと同じような部位に発現しており、かつ、同じ系統の酵素によって切断される。

Notchの断片の一つは、DNAの配列がメッセンジャーRNAの形にコピーされる過程（転写）を調節する。その後、メッセンジャーRNAは、細胞内の他の部位に移動し、タンパク合成を司る。スッドホフ氏とツァオ氏は、APP断端が同様の機能を持つかどうかを調べた。

転写の過程では、DNAの二重らせんをほどこき、相補的なRNA鎖を合成するため、複雑な分子の組み合わせからなるシステムが必要とされる。まず遺伝子の「開始」部分に、特定の分子が結合し、残りの転写装置との連結部とならねばならない。

今回「サイエンス」誌に発表された研究で、同氏らは、APP断端が、他の二種類の分子と結合した時に、転写反応を活性化することを見いだした。それらの分子の一つは、Tip60と呼ばれ、とある大きな転写因子複合体の一部である。もう片方はFe65と呼ばれ、現在のところ、その機能は解明されていないが、著者らは、実際にDNAと結合し、連結部をつくる分子の一つであろうと推測している。

APPがどの遺伝子に結合するのかは知られていないため、同氏らは、マジックテープのようなものを使って、つまり、蛍光タンパクの遺伝子発現を活性化することが知られている二種類の転写因子が持つDNA結合ドメインを利用して実験を行った。

DNA結合ドメインそれ自体は、特定の遺伝子と物理的に結合するだけで、転写を活性化する機能は持たない。同氏らは、DNA結合ドメインの一つをAPP断端、Tip60とFe65から成る複合体に融合させ、培養細胞に導入した。その結果、あたかも既存の電気回路に新しいスイッチが接続されたかのように、この複合体は、蛍光タンパク遺伝子を活性化したのである。

スッドホフ氏は、「転写は、多くの必要な分子が協調して機能するものである。私たちは、APP断端が、転写反応に不可欠な多くのタンパクに対して、連結部を提供していることを明らかにした。」と述べている。

同氏はまた、次なる重要な問題は、実際にAPP断端はどの遺伝子を活性化しているのかということであるが、しかし今回の発見から、アルツハイマー病の知られざるメカニズムが解明できるかもしれない、と指摘している。

さらに、「転写調節は、副次的な結果としてベータ・アミロイドの合成量もコントロールしているのかもしれない。アルツハイマー病は、概して、このコントロールの変化によって発症するのではないだろうか。もし、この転写反応が、長期間にわたって通常以上に活性化されたとしたら、さらに多くのベータ・アミロイドが合成されるというのが、私の仮説だ」としている。

もし、この仮説が実証されれば、APP分解阻害剤を用いてアルツハイマー病を治療しようとする試みに、疑問が呈されることになる。

「ガンマ切断によって誘導される転写調節が重要だとすると・・・当然重要だと思われるが・・・、ガンマセクレターズ阻害剤 (gamma secretase inhibitors) が転写調節を阻害することによって、予期できない副作用が発生する可能性がある。」と、同氏は述べている。

本研究論文の閲覧を希望されるジャーナリストは下記へご連絡下さい。

scipak@aaas.org

電話(202) 326-6440