

## アルツハイマー病原因遺伝子の逆行輸送メカニズムを明らかにした ーアルツハイマー病の発症・進行を阻止する方法の開発に期待ー

### 【ポイント】

名古屋大学大学院理学研究科の松本邦弘教授、久本直毅准教授らの研究グループは、線虫をモデル動物とした研究により、アルツハイマー病の原因遺伝子であるアミロイド前駆体蛋白質 (APP) が神経細胞の軸索末端から細胞体へと輸送される (逆行輸送) 過程において、微小管モーター蛋白質であるキネシンと細胞質ダイニンの両方が必要であることを明らかにしました。この研究成果は、米科学誌『Journal of Neuroscience』の2月9日号に掲載される予定です。

### 【背景】

APP はアルツハイマー病の原因遺伝子であり、その代謝制御の異常がアルツハイマー病を引き起こすことが、様々な解析により示されています。これまでの研究から、APP は神経軸索において細胞体から軸索末端へと輸送 (順行輸送) され、また軸索末端から細胞体へも輸送 (逆行輸送) されることがわかっています。加齢や人工的处理により逆行輸送が低下すると、それに伴い APP が軸索に蓄積してアルツハイマー病の原因と目されている  $\beta$ -アミロイドの産生が促進されることから、APP の逆行輸送はアルツハイマー病発症および進行と深い関係があると推測されています。しかし、これまで APP の逆行輸送を担うモーターは同定されていませんでした。APP は種を越えて保存されており、今回研究に用いた線虫 *C. エレガンス* にも APP が存在しています。

### 【研究の内容】

今回、研究グループは、線虫 *C. エレガンス* を用いた解析により、キネシン-1、キネシン-1 結合蛋白質である JIP3 および細胞質ダイニンが、いずれも APP の逆行輸送に必須であることを生体内での APP の動きを直接観察することにより明らかにしました。さらにキネシン-1/JIP3 複合体は細胞質ダイニンに結合して、細胞質ダイニンを細胞体から軸索に輸送することにより、細胞質ダイニンによる APP の逆行輸送を制御することを、変異体を用いた遺伝学的解析および生化学的解析により明らかにしました。

### 【成果の意義】

APP が軸索に蓄積すると、アルツハイマー病の原因と目されている  $\beta$ -アミロイドの産生が促進されることがこれまでの研究から示されています。従って、今回明らかになった APP の逆行輸送機構を担う因子群が、APP の軸索への蓄積を防ぐことにより、アルツハイマー病の発症や進行を抑制するのに重要な役割を果たしている可能性が考えられます。今後さらに研究を進めることにより、アルツハイマー病発症の理解、ひいては予防や発症・進行を阻止する方法の開発につながるのではないかと期待しています。

### 【用語説明】

**APP**：家族性アルツハイマー病原因遺伝子。切断されることにより $\beta$ -アミロイドを産生する。

**$\beta$ -アミロイド**：アルツハイマー病患者の脳で多く見られる老人斑の構成成分。この産生の増大および蓄積がアルツハイマー病の原因ではないかと考えられている。

**軸索**：軸索は、神経細胞の細胞体から伸びている突起状の構造で、信号の出力を担う。軸索は基本的に一つの細胞体からは一本しか伸びていない。

**微小管**：細胞内で、キネシンや細胞質ダイニンなどのモーター蛋白質が走るための線路として働く。神経軸索では、微小管は細胞体から軸索末端方向に極性をもって伸びている（細胞側が-、軸索末端が+）。

**キネシン**：微小管モーター蛋白質。キネシンは微小管の上を-から+方向に走ることにより、さまざまなものを微小管の+端へと輸送する。

**細胞質ダイニン**：微小管モーター蛋白質。キネシンとは逆に、細胞質ダイニンは微小管の上を+から-方向に走ることにより、さまざまなものを微小管の-端へと輸送する。

**順行輸送**：神経軸索では、細胞体から軸索末端方向への輸送を指す。

**逆行輸送**：神経軸索では、軸索末端から細胞体方向への輸送を指す。

### 【論文名】

*Journal of Neuroscience*

“The *C. elegans* JIP3 protein UNC-16 functions as an adaptor to link kinesin-1 with cytoplasmic dynein”

(*C. elegans*の JIP3 蛋白質である UNC-16 はキネシン-1 と細胞質ダイニンをつなげるアダプターとして機能する)

Makoto Arimoto, Sandhya P. Koushika, Bikash C. Choudhary, Chris Li, Kunihiro Matsumoto, and Naoki Hisamoto (有元真琴, Sandhya P Koushika, Bicash C. Choudhary, Chris Li, 松本邦弘, 久本直毅)