

---

---

# $\gamma$ セクレターゼ複合体の 形成と機能

## Formation and function of $\gamma$ -secretase complex

東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室

岩坪 威\*

---

---

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) の一部に常染色体優性遺伝を示す家族性AD (familial AD; FAD) が存在する。FADの病因遺伝子として $A\beta$ の前駆体であるAPP、プレセニリン (presenilin; PS) 1、2が同定された。これらのFAD変異のいずれもが、凝集性が高く早期からAD脳に蓄積する $A\beta_{42}$ <sup>1)</sup>の産生を亢進させることから、PSのFAD効果は $A\beta$ を介するものであることが分かった。これらの知見は $A\beta$ の凝集・沈着をAD発症の原因と考える $\beta$ アミロイド仮説を強く支持するものであった。

### $\gamma$ セクレターゼとプレセニリン

$\gamma$  セクレターゼはAPP、Notchなどの一回膜貫通型蛋白の膜貫通領域内での切断を担うプロテアーゼであり、 $A\beta$ のC末端長を決定する点でAD発症に重要な意義を有する。FADにおいてPS変異が $\gamma$ 切断に影響を及ぼし、 $A\beta_{42}$ 産生を増加させること、PS1ノックアウト動物で $\gamma$ セクレターゼ活性が高度に低下することから、PSは $\gamma$ セクレターゼの本体と想定された。またPS単独では $\gamma$ セクレターゼ活性を有さず、他の蛋白性構成因子 (co-factor) を含む高分子量の複合体を形成し、活性を発揮することが明らかになった。

### $\gamma$ セクレターゼ複合体の構成因子

$\gamma$  セクレターゼの必須co-factor蛋白としてI型の1回膜蛋白質ニカストリン (nicastrin; NCT) が最初に同定された。RNAiを用いて線虫のNCTホモログをノックダウンすると、線虫notchホモログである glp-1 欠損変異に類似した咽頭前方部の低形成が生じることから、NCTはPSと同様notchシグナリングに必須の分子と考えられた。しかしNCTの過剰発現のみでは機能型のPS複合体が増量せず、他にも重要な機能をもつ複合体構成因子が存在するものと考えられた。

Goutteらは、変異により線虫の咽頭部発生異常を示す *aph-1* を同定した。*Aph-1* は7回膜貫通型の膜蛋白をコードしており、 $\gamma$ セクレターゼ複合体の新しい構成因子と考えられた。さらにExelixis社のCurtisらは線虫のnotch表現型の増強、抑制を指標とする系統的な遺伝子スクリーニングを行い、PSによる $\gamma$ セクレターゼ機能を活性化する遺伝子として *aph-1* に加えて新規の2回膜貫通蛋白をコードする *pen-2* を同定した。ショウジョウバエS2細胞を用いて内因性の *aph-1*、*pen-2* をRNAiでノックダウンすると、 $\gamma$ セクレターゼ活性が消失するとともに断片型ショウジョウバエPS (Psn) も消失することから、APH-1、PEN-2はNCTとともに $\gamma$ セクレターゼ複合体の形成、機能に必須な

---

\* Takeshi Iwatsubo: Department of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

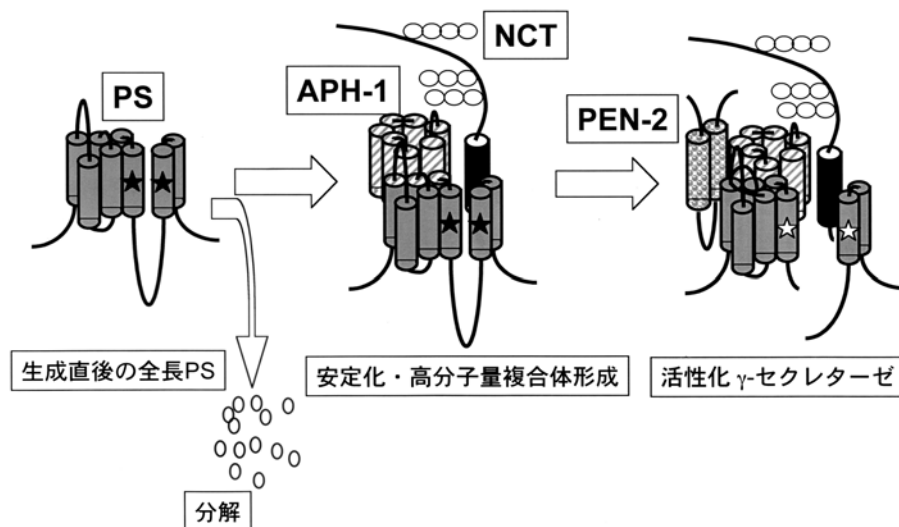


図1 γセクレターゼの形成過程に関する模式図

cofactorであることが確認されたが、これらの因子の個別の役割は不明であった。

#### γセクレターゼの形成と機能獲得

我々はS2細胞にショウジョウバエNCT (dNCT) を恒常発現しただけではPsnの代謝に変化は生じないが、ショウジョウバエAPH-1 (dAPH-1) を発現した場合、断片型Psnの量は変わらないのに対し、全長型Psnが増量することを見出した。dAPH-1とdNCTを共発現した場合、全長型Psnはさらに増量した。この全長型Psnは断片型と同様250kDa以上の高分子量複合体を形成しており、高度に安定化されていたが、この両者の共発現のみではγセクレターゼ活性は変化しなかった。次に我々はショウジョウバエPEN-2 (dPEN-2) をRNAiでノックダウンすると、断片型Psnが消失すると同時に、dNCTやdAPH-1を抑制した場合と異なり、全長型Psnが蓄積することを見出した。この全長型PsnはdAPH-1、dNCT共発現の場合と同様に高分子量複合体を形成し、高度に安定されていた。そしてdAPH-1、dNCTに加えてdPEN-2の3者を共発現することにより、断片的Psnの産生と、γセクレターゼ活性の増大が確認された。

#### 結語

上記の結果から次のように結論した<sup>2)</sup>(図1)。(1) APH-1はγセクレターゼ複合体の主要な安定化因子である。(2) PEN-2はγセクレターゼ複合体の成熟と活性化の最終段階を担い、安定化したPSにγセクレターゼ活性を与えると同時にその断片化を促す。(3) PS、NCT、APH-1、PEN-2はγセクレターゼ複合体の基本骨格を構成する主要な構成因子である。γセクレターゼによる膜内切断機構の解明によりAD新規治療法開発への手掛かりが与えられるものと期待される。

#### 文献

- 1) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of Aβ 42 (43) and Aβ 40 in senile plaques with end-specific Aβ monoclonals: evidence that an initially deposited species is Aβ 42 (43). *Neuron* 13: 45-53, 1994
- 2) Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, et al. The role of presenilin cofactors in the γ-secretase complex. *Nature* 422: 438-441, 2003

この論文は、平成15年7月26日(土) 第17回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。