

アルツハイマー病の原因となる 酵素の働きを新たに発見

原因酵素“ β セクレターゼ”は糖鎖の合成を調節していた

(2001年11月20日、文部科学省においてプレスリリース)

※シアル酸転移酵素

ゴルジ装置に存在する糖転移酵素のひとつ。糖鎖の末端にシアル酸を付加する反応を行う。抗体を作る細胞(Bリンパ球)では、シアル酸転移酵素の作用により、適量のシアル酸が糖鎖の末端に付加されることが必要である。

文責:広報室

監修:フロンティア研究システム

糖鎖機能研究チーム

チームリーダー 橋本康弘

当研究所は、アルツハイマー病発症の原因となる酵素の新たな働きを発見した。理研フロンティア研究システム糖鎖機能研究チームの橋本康弘チームリーダー、北爪(川口)しのぶ研究員および理研脳科学総合研究センター神経蛋白制御研究チームの西道隆臣チームリーダーらによる研究成果。アルツハイマー病は、脳内にベータアミロイド(A β)と呼ばれる物質が蓄積して引き起こされると考えられ、A β の産生は、アミロイド前駆体タンパク質が β セクレターゼ(BACE1)という酵素で切断され開始される。研究グループでは、BACE1がA β を作り出す作用だけでなく、細胞上において細胞同士のコミュニケーションを仲介する情報分子である糖鎖の合成を調節していることを世界で初めて見出した。現在、アルツハイマー病を克服するため、BACE1の働きを抑える薬物を開発し、A β の蓄積を低下させる研究が精力的に行われている。本研究によってBACE1を阻害する薬物は、同時に高次機能に関わる糖鎖をも阻害することが示唆され、その結果生じる副作用を予測することが可能となった。また、その副作用に対する対策を講じることで、より人体に害の少ない薬の開発につながる事が期待される。

● ヒトの体を構成するそれぞれの細胞は、“同じ体を作る仲間”と互いに認識しあう必要がある。この認識をつかさどる物質として細胞膜表面の糖鎖が目ざされている。糖鎖は、ゴルジ装置と呼ばれる細胞内小器官で作られる。例えば細胞膜上のタンパク質は、ゴルジ装置を通過するときに糖鎖が付加され、その後細胞膜に運ばれる。この糖鎖の付加を行うのが糖転移酵素。糖転移酵素は、ゴルジ装置の膜に埋め込まれて存在しているが、一部の糖

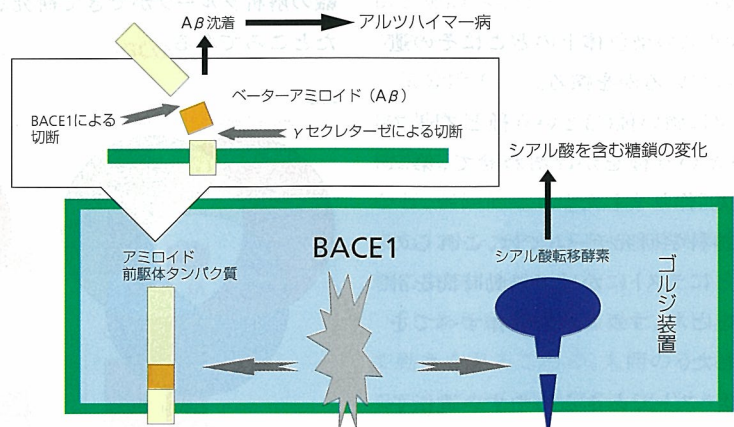
転移酵素は、ゴルジ装置の膜からタンパク質分解酵素によって積極的に切り出され、細胞外に活発に分泌されている。糖転移酵素を切り出してしまえば糖鎖の合成を停止できるため、この反応は糖鎖合成の重要な調節機構と考えられている。

● 一方、アルツハイマー病を引き起こす原因物質と考えられるA β は、アミロイド前駆体タンパク質が、2種類の酵素により2ヶ所で切断されて生じる。この酵素の切断作用を抑えることによりA β の産生を低下させ、アルツハイマー病を治療する方法が考えられている。しかし、このうち一方の酵素(γ セクレターゼ)は、神経の分化に重要な働きをしていることが知られており、この作用を抑えてしまうと極めて重い副作用を引き起こされると予想される。それに対して、もう一方の酵素であるBACE1(β セクレターゼ)に関しては、生理的な作用が知られておらず、薬物によって作用を抑えても副作用は出ないと考えられていた。

● 研究チームでは、糖鎖の末端にシアル酸という糖を付加する“シアル酸転移酵素”をモデルとして、その切断・分泌にかかわるタンパク質分解酵素の性質を研究していた。その結

果、シアル酸転移酵素を切断するタンパク質分解酵素は、アルツハイマー病研究で明らかになっていたBACE1による切断の特徴と酷似していることが明らかになった。そこでBACE1がシアル酸転移酵素を切断するか否かを調べるため、BACE1とシアル酸転移酵素の遺伝子を培養細胞のゴルジ装置中で同時に発現させたところ、シアル酸転移酵素がゴルジ装置から切り出され、細胞外へ分泌される量が著しく増加した。また、試験管内で精製されたシアル酸転移酵素とBACE1を作用させると、シアル酸転移酵素が切断されることがわかった。

● ゴルジ装置には、シアル酸転移酵素以外にも多数の糖転移酵素が存在している。これらの糖転移酵素は、BACE1の基質となる可能性が高く、高次機能に関わるさまざまな糖鎖がBACE1阻害剤の影響を受けることが考えられる。アルツハイマー病治療の対象が脳という高次の精神・神経作用をつかさどる臓器であることを考えると、ヒトでの副作用は、慎重に検討しなければならない。本研究成果は、米国の科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences USA: PNAS (11月20日号)』で発表された。



BACE1はシアル酸転移酵素を切断する