

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 富田 泰 輔

Alzheimer病 (AD) は高齢者の痴呆の原因としてもっとも頻度の高い疾患である。ADに特徴的な病理学的変化である老人斑の主要構成成分アミロイドβ蛋白 (Aβ) は約40アミノ酸からなる凝集性の高いペプチドであり、前駆体蛋白βAPPからβセクレターゼ、γセクレターゼと呼ばれるプロテアーゼにより切り出され、細胞外に分泌される。γセクレターゼによって切り出されるAβのC末端には、第40番目のバリン残基で終わるAβ40と第42番目のアラニン残基で終わるAβ42が存在し、Aβ42は*in vitro*でAβ40よりもはるかに強い凝集性を示し、AD脳で最も初期から蓄積を開始する分子種であることから、Aβ42の産生・蓄積はAD発症に重要な役割を果たすものと考えられている。

ADの一部は常染色体優性遺伝形式をとって家族性に発症し、家族性AD (FAD) と呼ばれる。FAD原因遺伝子の一つはβAPPであり、その点突然変異 (特にC末端側の変異) はAβ42の産生を特異的に上昇させる。これはβAPPのFAD変異によってAβ42産生が亢進し、アミロイド沈着の促進を介してFAD発症にいたることを示唆する。1995年、βAPPに続く新たなFAD原因遺伝子として、新規の多数回膜貫通型蛋白をコードするpresenilin 1 (PS1)、presenilin 2 (PS2) がクローニングされた。論文提出者はPS変異がFAD発症を招来する分子機構について、特にPS2蛋白の代謝とAβの産生に注目して培養細胞レベルで検討を行った。

まずマウス神経芽細胞腫由来のNeuro2a (N2a) 細胞にPS2を恒常発現させてその代謝を検討した。遺伝子導入した細胞では全長蛋白に対応する50~55kDaのバンドに加え、PS2のN末端を認識する抗体で35kDaのN末端フラグメント (NTF) が、C末端側を認識する抗体で23kDaのC末端フラグメント (CTF) が検出され、細胞内でPS2はプロセッシングを受けていると考えられた。また蛋白合成阻害剤 cycloheximideの投与により、PS2蛋白は10時間以内に完全に分解されてしまうのに対し、相当量のNTFやCTFが24時間後も残存した。この結果から、PS2はプロセッシングを受けると同時に何らかの機構によって安定性を獲得し、安定化されなかった全長分子は速やかに分解されると考えられた。次にFAD変異を持つPS2がAβ