



令和 5 年 6 月 29 日

(保健科学部・臨床検査学科)

福島県政記者クラブ加盟社 各位

糖鎖付加がアミロイドβ前駆体タンパク質の細胞内の移動とアミロイドβの産生量を規定する

公立大学法人福島県立医科大学 保健科学部・臨床検査学科(北爪しのぶ教授ら)は理化学研究所、横浜市立大学、東京都健康長寿医療センター、東北医科薬科大学、岐阜大学との共同研究によって、アルツハイマー病(以下、「AD」)の原因となるアミロイドβ(Aβ)のもとになる糖タンパク質、**アミロイドβ前駆体タンパク質**(APP)の解析を進めた結果、血管内皮細胞では、通常の糖タンパク質合成とは異なる順序で細胞内を移動し、糖鎖付加が起きることを初めて明らかにしました。この研究成果によって、ユニークな糖鎖付加を標的とした AD の新たな治療薬の開発につながる事が期待されます。本研究成果は、2023 年 6 月 9 日、Journal of Biological Chemistry にオンラインで掲載されました。

アルツハイマー病(AD)患者の脳には、発症の 20 年以上前から脳の主要部位と脳内血管にアミロイドβ(Aβ)が蓄積することから、国内外の製薬会社が Aβを標的とした AD 治療薬を開発しています。脳の主要部位に蓄積する Aβの起源は、神経細胞がつくる糖タンパク質である APP であるのに対し、脳内血管への Aβ蓄積については起源など含め、不明の点が多く残されています。本研究グループは最近、血管内皮細胞だけに APP を発現するマウスを作出し、AD モデルマウスと交配することで、従来の AD モデルマウスでは見られない脳血管への Aβの蓄積が観察出来ることを明らかにしたことから、血管内皮細胞がつくる APP に着目して研究を進めてきました。

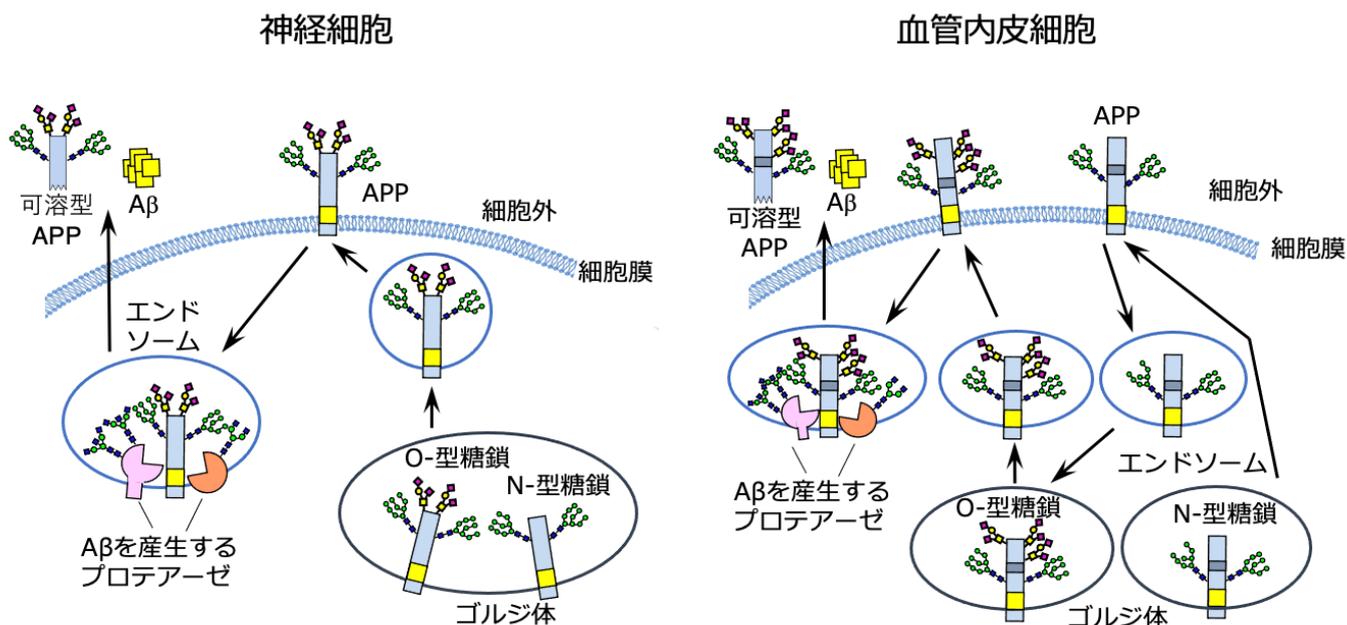
小胞体で合成されたタンパク質はゴルジ体に輸送されて翻訳後修飾のひとつである糖鎖が結合します。主な糖鎖は、アスパラギン残基に結合する N-型糖鎖、セリンやトレオニン残基に結合する O-型糖鎖の 2 種類であり、タンパク質の安定性を高めるなど多様な機能を持つことが知られています。APP には 2 本の N 型糖鎖に加え、多数の O-型糖鎖が付加していることが知られていましたが、糖鎖付加の意義は不明でした。本研究グループは、血管内皮細胞がつくる APP に着目して研究を進めた結果、通常の糖タンパク質合成のように細胞表面にタンパク質が到達されるまでの間に糖鎖が付加するのではなく、細胞表面に輸送された APP がゴルジ体まで移動して O-型糖鎖が結合する機構をはじめて明らかにしました(注 1)。

O-型糖鎖が結合した APP はゴルジ体ではなく Aβを産生するオルガネラであるエンドソームに向かうことが分かりました。血管内皮細胞で APP の O-型糖鎖付加に関わる酵素量を減らすと Aβ産生量が低下することを明らかにしたことから、この O-型糖鎖が結合する機構を標的にした CAA や AD の新たな治療薬開発が期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)(課題番号 JP16ae0101036 および JP22gm6410027)、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業、および三菱財団の研究助成金の支援を受けて実施しました。

●注 1 細胞によって異なる APP の輸送と糖鎖付加

神経細胞がつくる APP は、通常の糖タンパク質と同様に N-型糖鎖と O-型糖鎖が付加してから細胞表面に輸送された後に細胞内エンドソームに輸送されて A β がつくられる。一方で血管内皮細胞がつくる APP は N 型糖鎖が付加すると細胞表面に輸送され、その後細胞内をゴルジ装置まで逆行輸送されて O-型糖鎖が付加した後、再び細胞表面に運ばれる。O-型糖鎖が付加した APP はゴルジ体ではなく A β を産生するエンドソームへと向かう。



●お問い合わせ先

<研究に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学 保健科学部 臨床検査学科 北爪しのぶ

電話：024-581-5585 / 024-581-5588

<広報に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学 医療研究推進課 課長 菊地芳昇

電話 024-547-1825