

研究種目:基盤研究(B)
 研究期間:2007~2008
 課題番号:19300138
 研究課題名(和文) アンギオテンシン変換酵素(ACE)のアミロイドベータ蛋白分解作用に関する研究
 研究課題名(英文) Studies on degradation of amyloid beta-protein by angiotensin-converting enzyme (ACE)
 研究代表者
 道川 誠 (MICHIKAWA MAKOTO)
 国立長寿医療センター(研究所)・アルツハイマー病研究部・部長
 研究者番号:40270912

研究成果の概要:

アルツハイマー病の病因分子である amyloid β 蛋白(A β)の分解酵素である ACE の脳内 A β 沈着に及ぼす影響を解析し、ACE が脳内で A β の分解や A β 42 を A β 40 に変換する働きをしていることを明らかにした。また、ACE にある 2 つの主要ドメイン機能は、それぞれ異なる基質(アンギオテンシン I ならびに A β) に対して別の作用を持つことを明らかにした。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
H19 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
H20 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野:総合領域

科研費の分科・細目:神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード:精神・神経疾患の病態と治療、アルツハイマー病、蛋白分解酵素、治療

1. 研究開始当初の背景

Amyloid β 蛋白(A β)は、アルツハイマー病脳で見られる老人斑を構成する主要蛋白質であり、A β の重合体形成・沈着がアルツハイマー病病態を促進させる。A β は、主に 2 種類(アミノ酸 40 個から成る A β 1-40 と 42 個から成る A β 1-42)あり、A β 1-42 は高い重合体形成能・凝集能を持つために強い毒性を発揮する。しかし、A β 1-40 および A β 1-42 の代謝・分解機序の詳細にはなお不明の点が残されていた。

2. 研究の目的

(1) A β 1-42 から A β 1-40 を産生する酵素 ACE であることを同定した。その機能解析を行う。
 (2) ACE にある 2 つのドメイン機能を決定する。
 (3) ACE-tg と APP-tg、ACE-ko と APP-tg

マウスを作成し脳内 A β 沈着への影響を解析する。

3. 研究の方法

(1)APP-tg マウスの ACE 阻害剤を投与し、脳内 A β 沈着を評価する。(2)培養細胞に ACE の 2 つのドメインをそれぞれトランスフェクトし、機能解析を行う。(3) ACE-tg と APP-tg、ACE-ko と APP-tg マウスを作成し脳内 A β 沈着への影響を解析する。

4. 研究成果

(1)ACE 阻害剤は、脳内 A β 沈着を増加させた。
 (2)ACE はドメイン別に A β 42 の変換作用とアンギオテンシン I の変換作用を持つ。
 (3)ACE-ko により脳内 A β 沈着は増大した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1) Zou K, Maeda T, Michikawa M, and Komano H New amyloid plaques or a game of hide- and- seek? *Int J Biol Sci*, 4: 200-201, 2008

2) Zou K and Michikawa M Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation? *Rev Neurosci*, 19: 203-212, 2008.

3) Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M. Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin β 1. *Biochemistry*, 47(11): 3370-3378, 2008.

4) Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid β -protein1-42 (A β (1-42)) to A β (1-40), and its inhibition enhances brain A β deposition. *J Neurosci*. 27(32):8628-8635, 2007.

5) Gong JS, Morita SY, Kobayashi M, Handa T, Fujita SC, Yanagisawa K, Michikawa M. Novel action of apolipoprotein E (ApoE): ApoE isoform specifically inhibits lipid-particle-mediated cholesterol release from neurons. *Mol Neurodegener*. 2:9, 2007.

6) Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K. A ganglioside-induced toxic soluble A β assembly. Its enhanced formation from A β bearing the Arctic mutation. *J Biol Chem*. 282(4):2646-2655, 2007.

[学会発表] (計 11 件)

1) Michikawa M. Cholesterol Metabolism in the Central Nervous System and Alzheimer's Disease. Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences (The 4th US-Japan Joint Conference) 名古屋市立大学水野ホール、2008年2月23日、名古屋

2) 道川 誠 アルツハイマー病の病態生理と治療戦略 名古屋市立大学大学院薬学研究科講義 2008年6月25日、名古屋市立大学

3) Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M Inhibitory effect of homocysteine on

ApoE3-mediated cholesterol efflux from cultured astrocytes. 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

4) 道川 誠

脂質代謝と神経変性疾患—その現状と未来への展望 育成セミナー講義 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

5) Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M

ホモシステインは ApoE3 による HDL 産生を阻害する 第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

6) 赤津裕康、小川倫弘、兼坂岳志、山本孝之、道川 誠 アルツハイマー病患者での血中A β とアンギオテンシン変換酵素活性相関解析

第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

7) Zou Kun, 細野 崇、中村俊行、白石博久、前田智司、駒野宏人、道川 誠 Presenilin regulates the maturation of membrane proteins in opposite directions. 第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

8) 道川 誠 A β 代謝における脂質の意義—Cholesterol paradoxを紐解く—考察

第27回日本認知症学会、ワークショップ II、2008年10月11日、前橋

9) 源川博久、道川 誠

遺伝子多型で判断できるアルツハイマー病になりやすい人、なりにくい人 ゲノム広場 2008 in 名古屋(主催:文部科学省科学研究費 特定領域ゲノム4領域) 名古屋大学豊田講堂、2008年10月24-25日、名古屋

10) 道川 誠 アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略 11月19日、神経内科認知症研究会、名古屋

11) 道川 誠 アルツハイマー病って何?

—その予防と治療法開発の最前線—あいち健康長寿産業クラスター形成事業 国立長寿医療センター県民講座、2008年12月2日、東浦町

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

[その他]

なし。

6. 研究組織

(1)研究代表者

道川 誠

国立長寿医療センター(研究所)・
アルツハイマー病研究部・部長
研究者番号:40270912

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし