

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08069

研究課題名(和文) PRDX1を含むBRI2ペプチド標的蛋白質によるアルツハイマー病発症機構の解明

研究課題名(英文) The mechanism of PRDX1 on Alzheimer disease

研究代表者

松田 修二 (Matsuda, Shuji)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70296721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)の研究の焦点は、患者脳内に蓄積したベータアミロイドが毒性を呈するというアミロイド仮説に基づいているものが大部分です。しかし、アミロイド除去を目的とした治療はきれいな結果が出ていません。本研究は、ADの進行を抑えるBRI2に注目し、他の研究とは別方面からADの病態を解明しようとするものです。BRI2に基づくペプチドを用いて、抗酸化作用を持つ標的蛋白質PRDX1を同定し、抗酸化作用とAPPの代謝の関連を見つけています。また、関連してBRI2が1型主要免疫組織適合抗原(MHC1)と結合し、MHC1がBRI2によるAPP代謝を抑制を阻害することを見つめました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の高齢化社会において認知症、特にアルツハイマー病(AD)は重要です。100年ほど前に発見されたADは、現代に到るまで、病気のおこる仕組みはわかっておらず、完全に直せる薬は存在しません。ADでは中核となる遺伝子APPがあり、そのAPPが代謝されてアミロイドが脳内に沈着します。この研究ではアルツハイマー病で中核となる遺伝子APPの代謝を、一般的に考えられているものと違う角度から調べたものです。

研究成果の概要(英文)：The study of Alzheimer Disease (AD) is predominantly focused on the amyloid hypothesis, which is based on the presumed toxicity of the accumulated beta amyloid deposits in brains of the patients, However, the clearance of amyloid from patients has not produced clear results. In this study, we focused on BRI2, which suppresses the processing of APP in cells and animals. We found the target of BRI2-derived peptide is PRDX1, which possibly links anti-oxidation and APP processing. Concomitantly, we found major histocompatibility antigen class I (MHC1) binds and inhibits the inhibitory function of BRI2 on APP processing.

研究分野：アルツハイマー病

キーワード：アルツハイマー病 BRI2 ペプチド PRDX1 MHC1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会において、認知症の主要な部分を占めるアルツハイマー病(AD)の解決は急務である。アルツハイマー病では脳内にアミロイド沈着があり、前駆体である APP や、その代謝酵素が遺伝性 AD の原因遺伝子であり、APP の代謝が病態の中心であるのは間違いがない。だが、これまでのアミロイドに集中した研究では病態が解明されたとは言い難い。この研究では、APP の代謝を抑制し、アミロイド沈着を抑制する BRI2 に注目し、BRI2 に由来するペプチドを使ってその機能を調べた。

### 2. 研究の目的

BRI2 は元来、機能不明の膜タンパク質 Itm2b として知られていた。ところで、非常に稀な家族性痴呆症である、家族性イギリス痴呆症 (FBD) において、アミロイドが沈着し、タウのリン酸化を起こすことが知られていた。このアミロイドは AD のアミロイドとは配列が異なる。このアミロイドの配列を解析して、前駆体をクローニングしたところ、Itm2b であり、その終止コドンに変異が入って、本来読まれない 3'UTR から翻訳されてきた新規ペプチドが Itm2b の C 末端に結合していたものが FBD で集積していたアミロイドであることがわかった。Itm2b が BRI2 と呼ばれることになった理由である。野生型 BRI2 も C 末端を furin で切られて、ペプチドを分泌するが、このペプチドはアミロイドとして集積しない。終止コドン変異で新たにペプチドが付け加わるとアミロイドとして集積する。

同様に、家族性デンマーク痴呆症(FDD)という FBD に似たまれな遺伝性痴呆症があり、両方の原因遺伝子は染色体 13 番にあり、アミロイドを沈着し、タウのリン酸化をおこす。この原因遺伝子も同じ BRI2 であり、終止コドンで遺伝子重複がおき、結果として、コードされていないアミノ酸が読まれて、BRI2 から分泌されるペプチドに新規ペプチドが付け加わることがわかってきた。FDD で付け加わるペプチドと FBD で付け加わるペプチドのアミノ酸は数が同じだけで、配列は全く異なる。

私どもは、APP に結合する膜タンパク質を分裂ユビキチン酵母ツーハイブリッド法で検索し、それで BRI3 を得た。BRI3 は BRI2 のホモログであり、BRI2 が痴呆症をおこし、同時にタウのリン酸化である神経原繊維変化を起こすことが知られていたため、BRI2 と APP の結合を調べると、BRI2 は APP に結合し、その代謝を抑制することがわかった。この代謝抑制は、細胞レベルでも、個体レベルでも見られた。

似た痴呆症である FBD/FDD と AD は、両方ともアミロイドを脳内に沈着し、両方ともタウのリン酸化がおき、痴呆を引き起こし、同時に FBD/FDD と AD のアミロイドには、全く配列に類似性がない。AD でも有力なアミロイド仮説を延長すると、痴呆症の発症にはアミロイドの配列が問題なのではなく、どのアミロイドでも沈着するのが問題なのだ、という考えになる。しかし、FBD/FDD の原因遺伝子の BRI2 が APP の代謝を抑制すること発見したあとでは、FBD/FDD と AD の共通の原因は、共通としている APP の代謝ではないか、という考えが生まれる。

実際、BRI2 ノックアウトと FDD のノックインマウスでは、野生型マウスに比べて、記憶に異常があり、海馬の LTP 保持に異常をきたす。さらに、FDD のタンパク質動態を FDD ノックインマウスで調べると、変異体が消えていて、事実上のノックアウトと同じになっていることがわかった。したがって、FBD/FDD と AD の共通性は、BRI2 による APP 代謝の抑制が阻害されたことで説明できる。

さらに、BRI2 の APP に結合する領域のペプチドを作成して、APP の代謝を調べると、膜近傍のペプチド 10 残基が APP の経路を阻害し、このペプチドが FDD ノックインマウスでの海馬の LTP 減弱を改善することがわかった。したがって、この BRI2 ペプチドは、APP の経路を抑制し、かつ、何らかの生理活性をもつことになる。

この BRI2 ペプチドに結合する標的タンパク質を精製すると PRDX1 だった。PRDX1 が BRI2 にどのように働いているか、その機能を分子生物学的、細胞生物学的に調べることが目的とした。

### 3. 研究の方法

PRDX1 はどこでも発現している抗酸化酵素なので、BRI2 による APP 代謝阻害への影響を siRNA ノックダウンで調べた。また、BRI2 の酸化状態とは、BRI2 のシステイン残基による多量体形成のことなので、BRI2 の多量体と APP の代謝抑制との関連を調べた。

### 4. 研究成果

PRDX1 を siRNA でノックダウンすると、BR12 存在下での APP の 末端の集積が阻害されたので、PRDX1 が何らかの経路で APP の代謝に効いていることはわかった。APP に結合する BR12 は、結合していない BR12 が通常とる二量体や単量体ではなく、多量体であることと合わせると、BR12 の酸化状態が APP の機能に影響を与えている可能性がある。ただ、PRDX1 は直接 BR12 には結合せず、何か他の因子が関与している可能性があったので、BR12 に結合するものを調べると、主要組織適合抗原クラス 1 (MHC1) が結合していた。MHC1 は PRDX1 の siRNA 同様に BR12 による APP 代謝抑制を阻害した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田修二
2. 発表標題 アルツハイマー病抵抗遺伝子BRI2とMHC Class I
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田修二
2. 発表標題 アルツハイマー病抵抗遺伝子BRI2に対する抗酸化酵素PRDX1の効果
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------