

機関番号：83903
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20500305
 研究課題名（和文）ホメオティック因子 ATBF1 のアルツハイマー病脳における発現上昇機序と意義の解明
 研究課題名（英文）Clarification of ATBF1 function in Alzheimer's disease
 研究代表者
 鄭 且均（JUNG CHA-GYUN）
 独立行政法人 国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部・室長
 研究者番号：00464579

研究成果の概要（和文）：ホメオティック因子である ATBF1(AT-motif binding factor1)がアルツハイマー病（AD）脳や AD モデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを見出し、ATBF1 の発現上昇は A β により引き起こされた DNA ダメージに対する反応であることと、神経細胞死を誘導する因子である ATM(Ataxia Telangiectasia Mutated) のシグナルを促進することによって神経細胞死を誘導することを明らかにした。また、ATBF1 が APP と結合することにより A β 40 および A β 42 の産生が促進されることが分かった。

研究成果の概要（英文）：We found that ATBF1 expression was up-regulated in the brains of AD and AD model mouse (Tg2576). Moreover, our *in vitro* studies showed that A β and DNA-damaging drugs, namely, etoposide and homocysteine, increased the ATBF1 expression level in primary rat cortical neurons; this increase, in turn, may activate ATM signaling responsible for neuronal death. In addition, ATBF1 enhanced A β production in HEK293T cells transiently cotransfected with ATBF1 and APP via its interaction with APP.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：アルツハイマー病、ATBF1、神経細胞死、アミロイド β 、ATM

1. 研究開始当初の背景

Amyloid β 蛋白(A β)はADで見られ老人斑を構成する主要蛋白質であり、AD病態を促進させる鍵分子である。重合体A β が中枢神経系でDNAダメージやシナプス障害を引き起こすことで神経細胞死が起こると想定されるが、A β の神経障害機構の詳細は未確定である。最近、

私たちはATBF1がAD脳やADモデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを明らかにし、ATBF1がA β の神経障害機構において重要な役割を果たしている可能性を見出した。

2. 研究の目的

本研究は、A β により引き起こされる神経細胞

死機構の解明のため、ATBF1の機能を分子・細胞・動物レベルで明らかにしておくことによって、①従来から知られている神経細胞死シグナルのさまざまな因子との相互関係をより詳細に理解すること、②従来知られていなかったAD病態の細胞死メカニズムの解明を目的とする。

3. 研究の方法

①ラット primary 神経細胞を用いて、DNAダメージを起こす因子である A β , etoposide, homocysteine を投与し ATBF1 の発現を Real-time PCR および Western blot で調べた。

②神経細胞に ATBF1 siRNA、ATM 阻害剤を処理後、A β による細胞死または細胞生存率への影響を調べた。

③神経細胞に A β を処理し、ATBF1 と ATM の結合を免疫沈降法で調べた。

④HEK293T 細胞に ATBF1 と APP を過剰発現した後、分泌された A β 量を ELISA 法で、ATBF1 と APP の結合を免疫沈降法で調べた。

4. 研究成果

① AD 脳において ATBF1 の発現上昇は A β により引き起こされた DNA ダメージに対する反応であることを明らかにした。さらに、ATBF1 は神経細胞死を誘導する因子である ATM のシグナルを促進することによって神経細胞死を誘導することが分かった。

② APP と ATBF1 を高発現されると、核タンパク質である ATBF1 は APP と結合することにより核に行かずに細胞質に留まり、APP を安定化させることで A β 産生を促進することが分かった

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 10 件)

① Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J Biol Chem.*, 285:38382-38388, 2010. 査読有。

② Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asai K, Shibamoto Y, Lavin MF, Khanna KK, Miura Y. The ZFH3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar

neurons from oxidative stress. *Dis Model Mech.*, 3(11-12): 752-62, 2010. 査読有。

③ Jung CG, Horike H, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta. *Biol Pharm Bull.*, 33(7): 1105-1111, 2010. 査読有。

④ Takamatsu Y, Ishida A, Hamakawa M, Tamakoshi K, Jung CG, Ishida K. Treadmill running improves motor function and alters dendritic morphology in the striatum after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res.*, 8(1355): 165-73, 2010. 査読有。

⑤ Kim HJ, Jung CG, Dukala D, Bae H, Kakazu R, Wollmann R, Soliven B. Fingolimod and related compounds in a spontaneous autoimmune polyneuropathy. *J Neuroimmunol.*, 29:214(1-2):93-100, 2009. 査読有。

⑥ Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips MC, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res.*, 15;87(11):2498-2508, 2009. 査読有。

⑦ Kim HJ*, Jung CG*, Jensen MA, Dukala D, Soliven B. Targeting of myelin protein zero in a spontaneous autoimmune poloneuropathy.* contributed equally. *J Immunol*, 15;181(12):8753-60, 2008. 査読有。

⑧ Misumi S, Kim TS, Jung CG, Masuda T, Urakawa S, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H. Enhanced neurogenesis from neural progenitor cells with G1/S-phase cell cycle arrest is mediated by transforming growth factor beta1. *Eur J Neurosci.*, 28(6):1049-1059, 2008. 査読有。

⑨ Kim TS, Misumi S, Jung CG, Masuda T, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H. Increase in dopaminergic neurons from mouse embryonic stem cell-derived neural progenitor/stem cells is mediated by hypoxia inducible factor-1alpha. *J Neurosci Res.*, 86(11):2353-2362, 2008. 査読有。

⑩ Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process

extension and survival. *Ann. Neurol.*, 63(1):61-71, 2008. 査読有。

〔学会発表〕(計 16 件)

- ① 細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。多価不飽和脂肪酸餌はLPSで誘導される脳内炎症を抑制する。第29回日本認知症学会、2010年11月5日、名古屋。
- ② 巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均。APP代謝及びA β 産生におけるATBF1の機能解析。第29回日本認知症学会、2010年11月5日、名古屋。
- ③ 鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、道川 誠。APP代謝及びA β 産生機構におけるホメオチック因子ATBF1の機能解析。Neuro2010、2010年9月3日、神戸。
- ④ Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β production. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii.
- ⑤ Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production. The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea.
- ⑥ Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production. 第2回NAGOYAグローバルリトリート、2010年2月26日、大府。
- ⑦ Horike H, Jung CG, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta. 第2回NAGOYAグローバルリトリート、2010年2月26日、大府。
- ⑧ 細野崇、西辻和親、紺谷昌仙、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。多価不飽和脂肪酸経口摂取による脳内アミロ

イド β 蛋白沈着抑制。

第28回日本認知症学会学術集会、2009年11月20日、仙台。

- ⑨ Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. The role of ATBF1 in Alzheimer's disease. International Society for Neurochemistry (ISN)/ Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 24, 2009, Busan, Korea.
- ⑩ Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. A β enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death. International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.
- ⑪ Minagawa K, Gong GS, Akatsu H, Jung CG, Watanabe A, Nishitsuji K, Hosono T, Lund-Katz S, Phillips MC, Komano H, Saito H, and Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent HDL generation and impairment of ApoE3-mediated HDL generation by homocysteine. International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.
- ⑫ Miura Y, Kim TS, Suzuki M, Kawaguchi M, Jung CG, Asai K. Target genes of the transcription factor ATBF1 responsible for the cell-to-extracellular matrix molecules during neuronal differentiation of P19 cells. 第31回日本分子生物学会年会 BMB2008、2008年12月12日、神戸。
- ⑬ Jung CG. The role of ATBF1 in neurogenesis, cancer and Alzheimer's disease. Asia-Korea Conference on Advanced Science and Technology. 2008年10月25日、東京。
- ⑭ Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Yamaguchi T, Horike H, Kim TS, Michikawa M. A β enhance the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death. 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山。
- ⑮ 阪本崇彰、鄭 且均、ゾウクン、道川 誠。Effect of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) on Amyloid-beta (A β) metabolism. 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「統合脳」5領域 夏のワークショップ、2008

年8月9日、札幌。

⑩ Miura Y, Kawaguchi M, Kim TS, Shibamoto Y, Jung CG, Khanna KK, Asai K.

Regulatory mechanism of the subcellular localization of ATBF1 as a target of ATM/ATR.

The International Ataxia-Telangiectasia Workshop
2008, April 25, 2008, Kyoto.

〔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

鄭 且均

独立行政法人 国立長寿医療研究センター

・アルツハイマー病研究部・室長

研究者番号：00464579

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし