

## 第5回 脳学際研究部門セミナー

# Traffic Jam 仮説：細胞内輸送系の障害と アルツハイマー病態

国立長寿医療研究センター

アルツハイマー病研究部病因遺伝子研究室室長

木村 展之先生

日時：10月28日（金） 16:30～17:30

場所：講義棟 K407 教室

アルツハイマー病（AD）患者の脳組織には、 $\beta$ アミロイド蛋白（ $A\beta$ ）が細胞外で凝集・沈着する「老人斑」と、微小管結合蛋白 tau が神経細胞内で重合・蓄積する「神経原性変化」という二大病変が確認される。現在、脳内における  $A\beta$  の蓄積が AD 発症の鍵を握ると考えられているが、最大の発症危険因子は言うまでもなく老化である。興味深いことに、AD の二大病変はヒト以外の動物においても老年性に認められる。このことから、たとえ AD を発症しない動物であっても脳の老年性変化を検索することは、AD 病変の形成メカニズムをはじめ、AD 病態の本質に迫るためのヒントを与えてくれるのではないかと考えられる。

我々はヒトに近縁な霊長類であるカニクイザルの脳組織を用いた検索により、脳内では老化に伴い軸索輸送モーター蛋白質 dynein の機能性複合体形成が低下していることを発見し、dynein の機能低下はエンドサイトーシスの障害を介してアミロイド前駆体蛋白質（APP）の代謝に影響を及ぼし、時間依存的な  $A\beta$  蓄積の要因となることを明らかにした。軸索輸送やエンドサイトーシスの障害は、神経伝達物質の放出・取込や神経栄養因子のシグナル伝達にも影響を及ぼすことから、老化に伴う細胞内輸送機能の障害が AD 発症に寄与している可能性が考えられる。そして近年、AD 患者を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析においてエンドサイトーシス関連因子が次々と同定されたことから、エンドサイトーシスの障害が AD 発症に関与している可能性はますます高いと考えられ、現在では両者の関係に注目した研究活動が世界的にも増加傾向にある。そこで本セミナーでは、主にカニクイザルで得られた研究成果とともに、細胞内輸送機能の障害が AD 発症の要因となるのではないかとという独自の仮説（Traffic Jam 仮説）について紹介させていただきたい。

参考文献：Kimura et al. American J Pathology 186, 1952-1966 (2016)

連絡先：生命研・生命情報 中村岳史（内線 6140）