

アルツハイマー病発症の初期過程に関わる新規分子 CIB1 の同定

東京大学大学院薬学系研究科の富田泰輔教授、堀由起子講師、邱詠玫大学院生らと、新潟大学脳研究所の池内健教授らのグループでは、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの「アルツハイマー病における $A\beta$ 誘導性タウ凝集病態伝播・神経回路変容機構の解明」(JP20dm0207073) の支援の基に、 $A\beta$ 産生に関わる新規分子を CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムワイドスクリーニングによって探索しました。 $A\beta$ 産生を負に制御する新規分子として calcium and integrin-binding protein 1 (CIB1) を同定し、その $A\beta$ 産生制御メカニズムを明らかにしました (図 1)。また初期 AD 患者の死後脳において、CIB1 発現量が低下していることを見出しました。

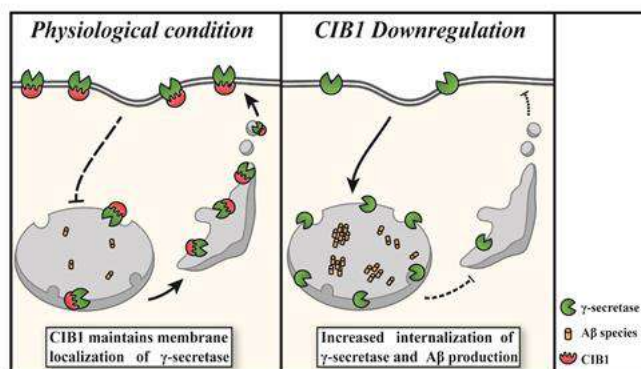


図 1：想定される CIB1 による $A\beta$ 産生制御メカニズム

本研究から、CIB1 が γ セクレターゼを細胞表面膜に留めていることがわかりました (左図)。これまでの研究から、 γ セクレターゼの細胞内局在がその切断活性に影響を与えることがわかっています。すなわち CIB1 の発現量減少下では、細胞表面上の γ セクレターゼ発現量が低下し、 $A\beta$ 産生が増加します (右図)。

高齢化社会といわれる現在、高齢者認知症の多くを占めるアルツハイマー病 (AD) は大きな社会問題となっていますが、未だその発症メカニズムの全容解明には至っておらず、根本治療法も確立されていません。AD に特徴的で最初期に見られる病理学的所見として、アミロイド β ペプチド ($A\beta$) の脳内での凝集・蓄積があげられます。これまでの多くの遺伝学的研究から、この $A\beta$ の凝集・蓄積が神経細胞内にタウの凝集・蓄積を引き起こし、神経変性に至ることが示唆されています。そのため、 $A\beta$ 産生機構の詳細な理解は、AD 発症の最初期過程の解明に繋がると考えられています。

$A\beta$ は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) が β セクレターゼと γ セクレターゼ (注

4) によって二段階の切断を受けることで産生されます。このうち γ セクレターゼによる切断は、その切断部位によって $A\beta$ の C 末端に多様性をもたらし、AD の発症に関わる凝集性の高い $A\beta$ 分子種の産生に関与することから、 γ セクレターゼの活性制御は AD の治療標的として重要と考えられています。しかしながら、その切断制御機構には未だ不明な点が多くありました。

研究グループは、 $A\beta$ 産生に関わる新規分子の同定のために、近年開発されたゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 システムを用いて、ゲノムワイドスクリーニングを行いました。その結果、 $A\beta$ 産生を負に制御する新規分子として、calcium and integrin-binding protein 1 (CIB1) の同定に成功しました。CIB1 をノックダウンやノックアウトしてタンパク質量を減少させることにより、 $A\beta$ 産生量は上昇しました。

そのメカニズムとして、CIB1 が γ セクレターゼと相互作用していることを免疫共沈降実験により明らかにしました。また、CIB1 は γ セクレターゼの総量には影響を与えない一方で、 γ セクレターゼの細胞表面膜の存在量に影響することもわかりました。このことから CIB1 は、生理的条件下では、 γ セクレターゼと相互作用し、 γ セクレターゼを細胞膜に留めていることが示唆されました (図 1 左)。一方で CIB1 発現量減少下においては、この機能が失われ、 γ セクレターゼの内在化が亢進することが考えられます (図 1 右)。これまでの研究から、 γ セクレターゼの細胞内局在がその切断活性に影響を与えることがわかっています。すなわち CIB1 が γ セクレターゼの細胞内局在を変化させることで、 $A\beta$ 産生を制御していることが示唆されました。

次に AD 発症プロセスにおける CIB1 の役割を検討する目的で、ヒト AD 患者の死後脳サンプルにおけるシングルセル RNA-seq 法によるデータを解析しました。その結果、初期 AD ステージの神経細胞において CIB1 の発現量が減少していることがわかりました。これらの結果は、神経細胞における CIB1 発現量の減少により $A\beta$ 産生量が上昇し、AD 発症プロセスを加速する可能性を示唆しています。

本研究成果は、 $A\beta$ 産生に関わる新規分子の同定に成功し、その産生制御メカニズムの一端を明らかにした点で意義のある成果です。また、AD 発症早期ステージにおいては、CIB1 の発現変動により γ セクレターゼの細胞内局在が変容し、 $A\beta$ 産生が上昇することで、AD 発症過程を加速することが示唆されました。今後、この CIB1 を標的とした新たな AD 治療・予防戦略の提示、早期診断法の開発に繋がることが期待されます。

タイトル Identification of calcium and integrin-binding protein 1 as a novel regulator of production of Amyloid β peptide using CRISPR/Cas9-based screening system

雑誌 The FASEB Journal

DOI : 10.1096/fj.201902966RR

日本語原文 https://www.amed.go.jp/news/release_20200420.html

文 JST 客観日本編集部