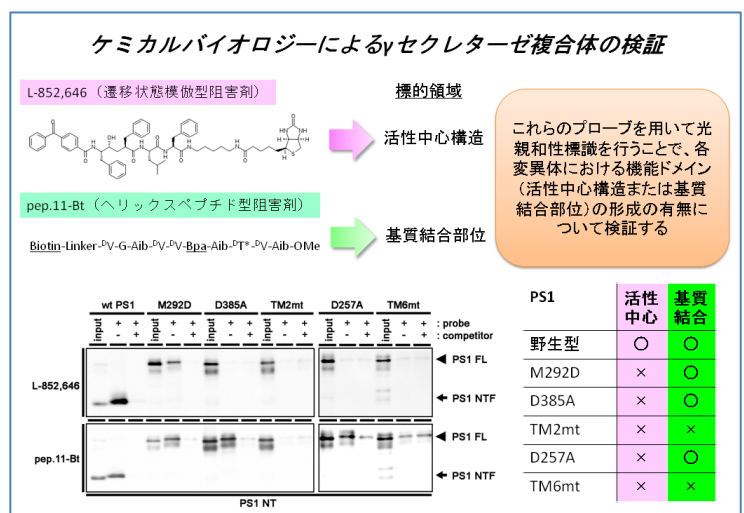


プレセニン 1 の第 2、6 膜貫通領域が基質結合部位形成に重要であることを発見

JST 目的基礎研究事業の一環として、東京大学大学院薬学系研究科の富田泰輔准教授、渡邊直登大学院生、高木穂香大学院生、富永綾大学院生、医学系研究科・薬学系研究科の岩坪威教授らは、世界で初めてプレセニン 1 の第 2、6 膜貫通領域が γ セクレターゼの基質結合部位形成に重要であることを解明しました。

γ セクレターゼはアルツハイマー病脳に蓄積する A β ペプチドの産生を行う膜結合型複合体を本態とする酵素です。これまでに富田、岩坪らは γ セクレターゼがプレセニン、ニカストリン、APH-1、PEN-2 の 4 つの膜蛋白を基本構成因子とする膜蛋白複合体であること、プレセニンがその活性中心サブユニットであり、これまでに開発されてきた γ セクレターゼ阻害剤の多くがプレセニンを標的分子としていることを明らかにしてきました。また活性中心アスパラギン酸が存在する第 6、7 膜貫通領域に存在し、その活性に必要であることも示されています。一方で、ケミカルバイオロジー的手法により、プレセニンには活性中心部位と異なる基質結合部位 (Initial substrate-binding site) が存在することが示されていますが (Kornilova et al., PNAS 2005; Imamura et al., JACS 2009)、プレセニンのどの領域に存在するかはあきらかではありません。

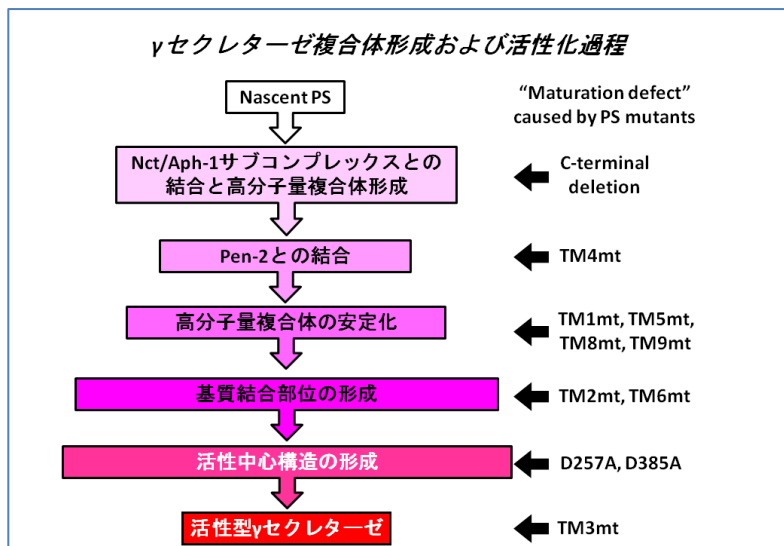
γ セクレターゼ阻害剤は根本的アルツハイマー病治療薬として治験に入っていますが、A β ペプチド以外に様々な基質を切断し、特に Notch 受容体の切断はそのシグナル伝達に必須であることから、単純な γ セクレターゼ活性の阻害は重篤な副作用につながる事が明らかになっており、基質特異的に切断を制御する化合物の開発が求められています。Initial substrate-binding site は基質認識を行う領域と考えられ、その同定は画期的創薬につながる可能性があります。そこでプレセニンの各膜貫通領域を系統的に置換した変異体を作成し、それぞれの変異が γ セクレターゼ複合体形成機構およびその活性に及ぼす影響について検討しました。また化合物を利用したケミカルバイオロジーや、システインを用いたクロスリンク実験などを活用し、プレセニンの第 2、6 膜貫通領域が、initial substrate-binding site の形成が重要であることを明らかにしました。また同時に他の膜貫通領域についても検討を進め、 γ セクレターゼ複合体形成のみならず、その安定性の獲得が酵素活性に必須であることが明らかとなりました。今後 initial



substrate-binding siteの詳細を明らかにすることによって、基質特異的な γ セクレターゼ活性制御、すなわち、副作用の少ないアルツハイマー病治療薬創成につながる可能性があります。

本研究成果は2010年6月25日発行の米国科学雑誌「The Journal of Biological Chemistry」誌に掲載されました。また、本研究内容はAlzforumに"Divide and Conquer: Structure-Function Victories With Presenilin 1"としてfeatureされました

(<http://www.alzforum.org/new/detail.asp?id=2431>)。



Naoto Watanabe, Shizuka Takagi, Aya Tominaga, Taisuke Tomita, Takeshi Iwatsubo
Functional analysis of the transmembrane domains of presenilin 1: Participation of transmembrane domains 2 and 6 in the formation of initial substrate-binding site of γ -secretase.

The Journal of Biological Chemistry 285:19738-19746, 2010

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）

研究領域：精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出

研究総括：樋口 輝彦（国立精神・神経センター 総長）

研究課題名：アルツハイマー病根本治療薬創出のための統合的研究

研究代表者：岩坪 威

研究機関：平成19年10月～平成25年3月