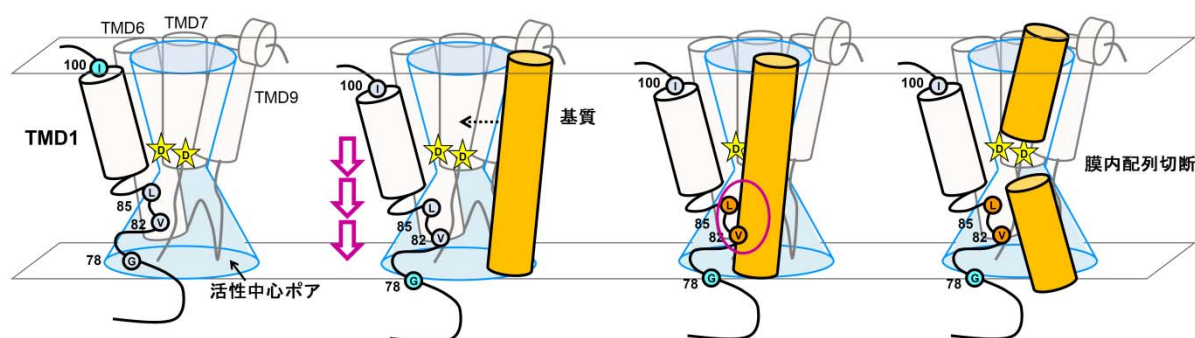


プレセニリンの第1膜貫通部位が γ セクレターゼの活性中心ポア構造を形成していることを発見

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、高木穂香大学院生、富永綾大学院生、佐藤千尋博士研究員、医学系研究科・薬学系研究科の岩坪威教授は、世界で初めてプレセニリンの第1膜貫通部位（TMD1）の構造および機能を明らかにしました。

プレセニリンは、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蛋白複合体、 γ セクレターゼの活性中心サブユニットです。これまでに富田、岩坪らは γ セクレターゼがプレセニリン、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、 γ セクレターゼ阻害剤がプレセニリンを標的分子としていることを明らかにしてきました。 γ セクレターゼは A β ペプチド産生のみならず、細胞の分化などにかかわる Notch の切断にも関わっていることが明らかとなっています。したがってアルツハイマー病治療薬創出という観点では、 γ セクレターゼが様々な基質を切断する分子機構の解明が期待されていますが、未だその詳細は明らかではありません。さらに γ セクレターゼは、脂質二重膜内の疎水的な環境下で加水分解を行うという奇異な酵素であり、その膜内配列切断機構は長らく謎に包まれていました。そこでシステインケミストリーを用いた構造解析法である、Substituted Cysteine Accessibility Method（SCAM）を用いて、プレセニリンの構造解析を行い、これまでにプレセニリン内の活性中心アスパラギン酸を含む TMD6、7 および TMD9 が親水性環境に面していることを示し、膜内での加水分解の場として「活性中心ポア」という概念を提唱してきました。

今回は、プレセニリンのアミノ末端側の TMD1 の構造解析に着手しました。SCAM による解析の結果、TMD1 内のいくつかのアミノ酸が、膜内の親水性環境に面していることが分かりました。また、様々な長さのクロスリンカーを用いることにより、TMD1 内のアミノ酸と活性中心ポア内のアミノ酸との距離を数 Å レベルで検出したところ、TMD1 は活性中心ポア構造に直接面していることが明らかになりました。さらに、各種 γ セクレターゼ阻害剤を利用した解析により、機能ドメインの同定を試みました。その結果、活性中心ポアに面している TMD1 内のアミノ酸は、活性中心のサブサイトとして機能していることが分かり、実際それらのアミノ酸変異体に対して遷移状態模倣型阻害剤の阻害能は変化していました。興味深いことに、特に基質切断過程において TMD1 がピストン様の上下運動をしていることが示唆されました。これは世界で初めて γ セクレターゼのダイナミックな構造変化を示した研究成果です。また同時に、TMD1 内のアミノ酸が基質の選択性にも関わっていることも発見しました。今後他の領域についても解析を進めることにより、 γ セクレターゼによる膜内配列切断機構および基質選択機構について、さらに詳細なメカニズムが明らかになることが期待されます。



図：膜内配列切断における第1膜貫通部位（TMD1）の構造と機能

本研究成果は 2010 年 11 月 24 日発行の米国科学雑誌「Journal of Neuroscience」誌に掲載されました。

Shizuka Takagi, Aya Tominaga, Chihiro Sato, Taisuke Tomita, Takeshi Iwatsubo

Participation of transmembrane domain 1 of presenilin 1 in the catalytic pore structure of the γ -secretase

The Journal of Neuroscience 30(47) 15943-15950, 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