Analysis of η-cleavage of amyloid precursor protein with cleavage-end-specific antibodies

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金, 浩 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002503

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2257 号

Analysis of η-cleavage of amyloid precursor protein with cleavage-end-specific antibodies

断端特異的抗体を用いたアミロイド前駆体タンパク質 η 切断の解析

金　浩（きん　こう）

博士（医学）

論文内容の要旨

アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり、高齢者における認知症の主要な原因である。老人斑の主要構成成分であるアミロイドβ（Aβ）の凝集体がアルツハイマー病の病理に中心的な役割を果たすと考えられている。Aβはアミロイド前駆体タンパク質（APP）がβセクレターゼ、γセクレターゼによる切断を受けて産生される。最近、膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼが、βセクレターゼ切断部位より N 末端側上流で APP を切断することが示された。このη切断後にα切断を受けることにより生じる Aη−α断片は海馬神経細胞の長期増強や神経活動を抑制する。βセクレターゼ阻害薬は Aβ産生抑制に有効であるが、一方で Aη−α産生を増加させるため、η切断の制御機構の解析は有害反応の少ない治療法を確立するために重要と考えられる。我々はη切断の解析を目的として、η切断由来 APP 断片を検出する断端特異的抗体を作製した。断端特異的抗体を用いることにより、神経系培養細胞中及び培地中に N 末端可溶性断片、C 末端膜結合断片及び Aη−αが検出された。蛍光抗体法により細胞内では後期ゴルジ体で APP のη切断が生じることが示唆された。断端特異的抗体は、APP のη切断の制御メカニズムを解析するために有用であると考えられる。