

46 神経回路形成因子 LOTUS による認知症治療法開発	竹居 光太郎
--------------------------------------	---------------

神経再生を阻む受容体の一つである Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) は、アルツハイマー病の病因因子である β -amyloid ($A\beta$) と結合してアルツハイマー病様の神経変性・神経細胞死を惹起する (Kim *et al.*, 2013)。一方、低親和性神経成長因子受容体である p75NTR (neurotrophin receptor) も $A\beta$ の受容体として機能して細胞死を誘導する (Yaar *et al.*, 1997)。神経回路形成因子 LOTUS はこれら 2 種の受容体 (PirB と p75NTR) と結合して $A\beta$ 作用を制御する可能性が見いだされた。そこで、本研究では $A\beta$ による PirB を介した神経変性や p75NTR を介した神経細胞死に対する LOTUS の作用を詳しく検討することで、アルツハイマー病型神経変性の新たな治療基盤を創成することを目的とする。最初に、COS7 細胞に発現させた PirB に対する $A\beta$ オリゴマーの結合が LOTUS の共発現によって変化するかについて調べたところ、LOTUS は PirB と結合し、 $A\beta$ オリゴマーと PirB の結合を約 30% 減弱させた。これにより、LOTUS は $A\beta$ による PirB を介した神経変性に対する抑制作用を有することが判明した。次に、ラット副腎褐色細胞腫由来の細胞株である PC12 細胞に発現させた p75NTR に対する $A\beta$ オリゴマーの結合による細胞死が LOTUS の共発現やリコンビナント LOTUS タンパク質投与によって変化するかについて調べたところ、共発現させた LOTUS や外来性に投与した LOTUS は何れの場合も p75NTR と結合し、 $A\beta$ オリゴマーの結合による細胞死を有意に抑制した。更に、神経細胞の初代培養系において上記の抑制作用を検証するため、p75NTR を発現する培養海馬神経細胞において同様の実験を行ったところ、PC12 細胞と同様に LOTUS は $A\beta$ オリゴマーの結合による細胞死を有意に抑制した。これらのことから、LOTUS は $A\beta$ による p75NTR を介した神経細胞死に対する抑制作用を有することが判明した。現在、LOTUS を過剰発現するトランスジェニックマウス (*lotus*-Tg マウス) と *lotus* 遺伝子欠損マウス (*lotus*-KO マウス) の脳内における $A\beta$ 蓄積量の違いを検討したり、*lotus*-Tg マウスとアルツハイマー病のモデルマウスとの交配実験を行ってモデルマウスにおける学習能力の低下が軽減されるかについて検討したりしている。これらの実験によって生体における LOTUS の認知症改善作用を確認する予定である。

神経回路形成因子 LOTUS の PirB および p75NTR を介する $A\beta$ 作用に対する拮抗作用

