

**【目的】** アルツハイマー病 (AD) や前頭側頭葉型認知症 (FTD) など神経変性疾患の多くは加齢依存的である。高齢化が進み、患者数は増加の一途を辿っており、病因の解明が急務である。家族性 (遺伝性) の研究から原因遺伝子が同定されている疾患も多い。AD ではアミロイドβ (Aβ) がアミロイド前駆体タンパク質 (APP) からβセクレターゼ (BACE1) とγセクレターゼ (PSEN1/2) によって切り出されるのが発端となる。しかし、認知症になる仕組みは解明されていない。AD の原因因子、APP、BACE1、PSEN1/2 は全て膜タンパク質で、エンドソームによって細胞膜と細胞内を行来している。以前は Aβ の切り出し機構が注目され、エンドソーム輸送関連の研究は少なかった。ところが、最近認知症患者のゲノムワイドな遺伝子解析が行われ、エンドソーム輸送制御因子が一群の危険因子として同定されたことから、認知症発症におけるエンドソーム輸送の重要性が認識されるようになった。

最近の認知症研究では原因タンパク質の伝搬、即ち、変性・凝集した病原タンパク質が神経細胞から神経細胞へと伝搬し、脳全体へと病態を広げるという説が注目されている。また様々な仮説が乱立しているが、神経細胞間の移動にはエンドソームの関与が示唆されており、エンドソーム輸送は疾患の発端ばかりではなく、病態進行にも関わると考えられる。我々は、ここ 10 年ほど神経細胞におけるエンドサイトーシスやエンドソーム輸送の生理的な役割について研究を続けてきた。その過程で、神経細胞でエンドソーム輸送を制御する新たな因子を 4 つ (CD2AP/CIN85、LMTK1、GRAB、CHMP2B) ほど見つけた。非常に興味あることに、それらのうち 3 つは AD や FTD の原因または危険因子であった。そこで、ここ数年は視点を神経変性疾患へとシフトさせて研究を続けている。神経細胞は軸索と樹状突起という長い神経突起を介し、神経回路を形成し、記憶、学習、認知など高度な脳機能を果たしている。軸索先端で使われるタンパク質は神経細胞体で合成され、エンドソーム輸送によって末端まで運ばれていく。これは神経細胞にとって非常に大きな負担であり、加齢に伴いその破綻が生じても不思議ではない。本研究では、我々の見つけたエンドソーム輸送制御因子 2 つ (CD2AP と LMTK1) の役割と神経変性疾患との関連について調べた。

**【方法】** 主に株化培養細胞、マウス初代神経細胞に CD2AP または LMTK1 を AD 関連因子である APP や BACE1 などと共発現させ、その細胞内局在や輸送、およびその役割について調べた。

**【結果】** APP はリサイクリングエンドソーム輸送 (図の RE) により細胞膜と細胞内の膜小器官を行き来する。APP のタンパク質量は後期エンドソーム (図の LE) を経由してリゾソーム (図の LY) で分解されることで調節されている。CD2AP は初期エンドソーム (図の EE) から後期エンドソームへ (LE) の輸送を促進し、APP の分解を促進することが明らかとなった (図参照)。CD2AP 活性の低下は APP のエンドソーム滞在時間を長くして、Aβ 生成の可能性を高めると考えられる。LMTK1 をノックアウトやノックダウンするとシナプス形成が促進された。また、BACE1 の局在に異常が見られることが判明した。LMTK1 の機能異常が変性疾患と関連する可能性が示唆された。

CD2AP による APP の細胞内輸送制御機構

