

A1-05 $A\beta$ 分解酵素 KLK7 の発現制御機構の解明

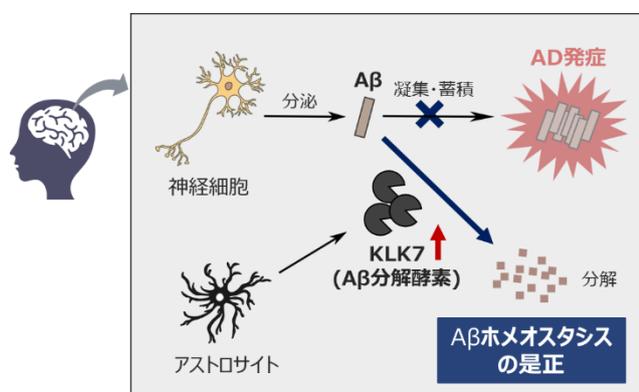
堀由起子（東大薬）

アルツハイマー病 (AD) の最初期に現れる病理学的特徴として amyloid β peptide ($A\beta$) を主成分とする老人斑が挙げられる。この $A\beta$ 蓄積を起因として、脳内炎症やタウタンパク質の蓄積、さらには神経細胞死による脳萎縮といった病理が現れ、AD 発症に至る。常染色体優性遺伝形式を示す家族性 AD 家系において $A\beta$ 産生を亢進させる遺伝子変異が存在すること、孤発性 AD 患者脳内では $A\beta$ 代謝速度が健常者に比べて低下していることから、家族性、孤発性問わず、脳内の $A\beta$ 量の増加が AD 発症に直結する最初のリスクと考えられる。そのため、 $A\beta$ 量増加を防ぐ脳内 $A\beta$ ホメオスタシス機構を同定し、そこに介入することは、AD 発症メカニズムの理解や AD 治療法開発において重要である。

我々は、脳内 $A\beta$ ホメオスタシス機構に寄与する分子として、新規 $A\beta$ 分解酵素 Kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) を同定した¹⁾。KLK7 は、脳内においてはグリア細胞の一つであるアストロサイトから分泌されるセリンプロテアーゼである。KLK7 ノックアウトマウスを作出し AD モデルマウスと交配したところ、 $A\beta$ 蓄積量の増加が認められた。また、孤発性 AD 患者において脳内 KLK7 mRNA 量が著明に低下していることも明らかにした。すなわち KLK7 は、アストロサイトが産生する $A\beta$ ホメオスタシス制御分子であり、 $A\beta$ 蓄積を始めとする AD 病理形成に関わる重要な鍵分子であることが示唆された¹⁾ (図)。

さらに KLK7 による $A\beta$ ホメオスタシス機構に介入するため、アストロサイトにおける KLK7 発現制御機構の解析を行っている。これまでに、NMDA 受容体のアンタゴニストであるメマンチンが KLK7 mRNA を上昇させることを明らかにした。本発表では、さらに詳細な KLK7 発現制御機構についても紹介し、KLK7 発現上昇を介した $A\beta$ ホメオスタシスの是正について考察したい。

1) Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Takatori S, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T, *EMBO Mol. Med.* **2018**, *10*, e8184



KLK7による脳内 $A\beta$ ホメオスタシス制御を介したAD病態形成の抑制

PROFILE

堀由起子（東京大学大学院薬学系研究科 准教授）

①東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了後、同研究科博士研究員、国立長寿医療研究センター外来研究員、マサチューセッツ総合病院・ハーバード大学医学部博士研究員を経て、東京大学大学院薬学系研究科助教に就任。その後、同講師を経て、2021年10月より現職。②専門分野は神経変性疾患の基礎研究で、アルツハイマー病などの発症メカニズムや治療法開発を、分子生物学的手法を用いて研究している。③全米医学アカデミー (NAM) Healthy Longevity Grand Challenge Catalyst Award 受賞 (2020年)、第39回日本認知症学会学会奨励賞受賞 (2020年)、第35回先端技術大賞社会人部門特別賞受賞 (2022年)、④所属学会：日本認知症学会、日本神経科学会