

## アミロイド前駆体タンパクの二つの顔 Bidirectional function of amyloid precursor protein

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部)

### 1. はじめに

「諸刃の剣 (もろはのつるぎ)」という言葉がある。「大きな効果や良い結果をもたらす可能性をもつ反面、多大な危険性をも併せもつことのため」<sup>1)</sup>として使われるのであるが、生体内においてもこの喩えのごとく正反対の機能を持ち合わせる例がある。生体内で機能する分子は、その立体構造から他の分子との相互作用に至るまで絶妙なバランスに支えられており、普段は生理学的に機能していたとしても、分子の構造が少し変化を受けるだけで生体にとっては驚異となることがある。アルツハイマー病に関連した分子として知られるアミロイド前駆体タンパク (amyloid precursor protein; APP) は、通常代謝反応により生じる分子には様々な有益な作用が見られるが、ひとたびその構造が変異を受けてしまうとアルツハイマー病を導く要因となると考えられている。すなわち、「諸刃」を持ち併せているのである。

APP は、アルツハイマー病脳に形成される老人斑の主要構成成分であるアミロイドβペプチド (Aβ) の前駆体タンパクとして、1987年に初めてクローニングされた<sup>2)</sup>。APP は構造の理解が進んでいる反面、生理的機能については不明な点が多いのであるが、アルツハイマー病関連の報告以外にも神経細胞をはじめ様々な細胞に対する機能が知られてきている。本稿では、現在までに報告されている知見をまとめてみたい。

### 2. アルツハイマー病と Aβ

アルツハイマー病の発症メカニズムにはいくつかの仮説があるが、現在もっとも精力的に研究が進められているのは「アミロイド仮説」<sup>3)</sup>であろう。これは、Aβが異常凝集した老人斑がアルツハイマー病を引き起こすとする説である。この仮説では必ずしもアルツハイマー病の全てのケースを説明することはできないのであるが、遺伝性のアルツハイマー病 (家族性アルツハイマー病) で見られる遺伝子の変異がどれも Aβの産生量を増やす方向に働いているという事実<sup>4)</sup> や、合成 Aβがアルツハイマー病のモデル動物を病態から回復させ、ワクチン療法としてヒトへの応用が想定されている点<sup>5)</sup> などから、アミロイド仮説はアルツハイマー病発症メカニズムとして強力なインパクトを保っている。

Aβは APP より産生されるペプチドであり、その産生過程では複数の分解酵素が関与している。また、これら分解酵素の認識部位近傍での APP 遺伝子の変異が遺伝性のアルツハイマー病 (家族性アルツハイマー病) で見つかっており、APP から Aβが切り出されて産出される過程が家族性アルツハイマー病の発症に大きく関わっていることが想定されている<sup>4)</sup>。

### 3. APP の構造

APP は約 700 個のアミノ酸からなる膜貫通型

のタンパクであり、アミノ基末端側 (N 末方向) を細胞外にカルボキシル基末端側 (C 末方向) を細胞内に向け、細胞膜を一回貫通する形で存在している<sup>6)</sup> (図 1)。分子量は 110~130 kDa であり、RNA のスプライシングにより主に 3 種類のアイソフォームが存在する。これらはそれぞれ構成するアミノ酸の長さにより、APP<sub>695</sub> (695 個のアミノ酸残基からなる APP。以下同様)、APP<sub>751</sub>、APP<sub>770</sub> と呼ばれている。APP<sub>751</sub> と APP<sub>770</sub> は、細胞外の部位に Kunitz 型のタンパク分解酵素阻害ドメインを持っていることで APP<sub>695</sub> と区別できる。Kunitz 型のタンパク分解酵素阻害ドメインとは、トリプシンのようなタンパク分解酵素 (セリンプロテアーゼ) の活性を阻害する部位で、APP をはじめ様々なタンパクに存在する配列である<sup>7)~9)</sup>。また、APP<sub>751</sub> と APP<sub>770</sub> はそれぞれを OX-2 抗原ドメインを持っているか否で区別することができる。このドメインはリンパ球に対する抗体で認識され、リンパ球やマクロファージを活性化することが出来る部位であり APP<sub>751</sub> にはない<sup>6)</sup>。

AB ドメインはこれら全ての APP 内に存在し、その細胞外の部位から膜貫通部位の中間にかけて存在している。

APP は細胞表面に発現し、細胞膜を貫通して存在している糖タンパクであること<sup>2),7)~10)</sup> や、APP の 3 種類のアイソフォームにおいて細胞内のドメイン構造が保存されていること<sup>7)~9),11)</sup> から、APP が受容体としての役割をしているのではないかという仮説が浮上した。さらに、細胞内の代謝反応に関わるタンパクである GTP 結合タンパクの Go が APP の細胞内部位と結合することが示された<sup>12)</sup>。このことは、APP が受容体様に細胞内に情報を伝えていることを示唆するので、APP の受容体説を支持している。

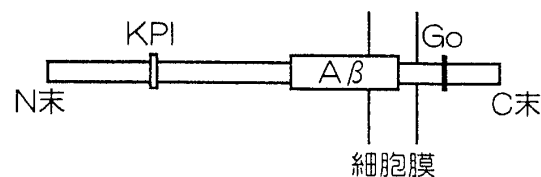


図 1 APP の構造

<略語>KPI: Kunitz 型タンパク分解酵素阻害ドメイン、Go: GTP 結合タンパクの Go への結合サイト

#### 4. APP の分布と局在

APP の遺伝子は、第 21 番染色体の長腕 (q21.2) に存在する<sup>13)</sup>。また、APP と相同性の高い遺伝子 (ホモログ) は、哺乳類以外にハエ (APPL)<sup>14)</sup> や線虫 (apl-1)<sup>15)</sup> にも存在する。

遺伝子が読まれて発現した APP タンパクは、全身のあらゆる細胞に分布している<sup>15)</sup>。脳内では、APP<sub>695</sub> が神経細胞に発現し、APP<sub>751</sub> と APP<sub>770</sub> はグリア細胞に発現するという棲み分けが見られる。成熟した神経細胞においては、APP がリン酸化される前には細胞体に多いのであるが、細胞内部位 (668 番目の Thr) でリン酸化が起ると突起部に多くなることが知られている<sup>16)</sup>。

APP は成熟の過程で成熟度に依存した糖鎖結合を見せる。すなわち、未成熟の APP は N-グリコシド結合 (Asn のアミド基の N と糖残基との結合) をしており、成熟すると N 型以外にも O-グリコシド結合 (Ser や Thr の水酸基の O と糖残基との結合) をするのである。APP タンパクは翻訳後の成熟の過程で分布が変化し、成熟型の APP は神経の細胞体や神経突起の細胞膜に局在するようになる<sup>17)</sup>。

## 5. APPの発現様式

### 5-1. ストレスに応じた発現

APP 遺伝子の発現調節部位には熱ショックタンパクと呼ばれるストレスに応じて発現するタンパク群と共通の配列があり、細胞にストレスが及んだ際に APP の発現が亢進することが考えられている<sup>18)</sup>。実験室で培養細胞を高温や化学的刺激のようなストレス条件に曝すと APP 遺伝子の発現量が増加する。また、動物実験では、脳を物理的に損傷させた場合や脳虚血のようなストレスにより APP の発現量が増加するという報告もされていることから、APP が細胞レベルや生体内で脳組織のレベルに渡ってストレス依存的に発現量の調節を受けている可能性が考えられている。一方で、ホルモンやサイトカインのような液性因子による発現の調節も報告されている。炎症反応が起きた際には細胞外にサイトカインが分泌されるが、アルツハイマー病脳においては炎症様の反応が起き、サイトカインである IL-1 $\beta$  の発現量が増加していることが報告されている<sup>19)</sup>。アルツハイマー病発症の原因として、細胞外の A $\beta$  が増量し、その異常凝集塊が脳に沈着するという図式を考える場合、その引き金となる現象のひとつとして APP 発現量の増加が想定できる。その点で、サイトカインによる APP 発現量の調節という考え方は、今後アルツハイマー病発症機序の一翼を担う可能性がある。

### 5-2. シナプス形成に関連した発現

神経系における APP はシナプス膜に高密度に存在することから、シナプス形成に関連して発現調節を受けている可能性が考えられてきた。APP の発現は神経細胞の分化のステージに伴って増加していること<sup>20)</sup> から発達に伴った変化を受けていることが示唆されている。また、生

成した APP が神経突起の軸索の先端まで運ばれ分泌されるという報告<sup>21)~23)</sup> を含めると、神経細胞が分化し、突起を伸ばして他の神経細胞とのシナプス形成を行う際に APP が深く関与していることが想像される。確かに APP は神経突起の伸長に関与しており、APP 量が減少すると突起伸展の割合が減少するという報告<sup>24)~26)</sup> もあるのでその可能性は高い。

## 6. APPの分泌・代謝

いちど発現し細胞膜に組み込まれた APP は、以下のいずれかの代謝を受け分解されている。すなわち、A $\beta$  ドメインの両端で切断され A $\beta$  を産生する代謝 (A $\beta$  産生経路)、A $\beta$  ドメインの中央部分で切断されて APP の細胞外部位 (分泌型 APP; sAPP) を産生する代謝 (sAPP 産生経路)、APP 全長のまま細胞内のリソソームに運ばれて分解される代謝である。APP の切断は、セクレターゼと呼ばれるタンパク分解酵素によって行われる。APP から A $\beta$  が切り出される過程もセクレターゼによって起こる。セクレターゼは疾病状態でなくても活性化してくる酵素であるので、A $\beta$  は正常脳においても恒常的に分泌されているペプチドということになる。現在のところ、セクレターゼは A $\beta$  を産生するものを含めて4種類が知られており、APP の切断部位の違いからそれぞれ  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\epsilon$ -セクレターゼと呼ばれている<sup>6)</sup> (図2)。

APP より産生される代謝産物のうち、A $\beta$  には生理的な機能はなくむしろ A $\beta$  が異常凝集した凝集塊 (アミロイド塊) が神経毒性を持つことが知られているが、APP から切断され分泌された sAPP には、後に述べるように神経細胞に対する栄養作用や保護作用が報告されている。APP から sAPP が分泌される際には上のように

セクレターゼによる切断過程があるが、この過程は APP の細胞内部位がリン酸化されることで促進される<sup>27)</sup>。

sAPP は、ラットの海馬スライス標本を電気刺激することで APP から生成することが報告された<sup>28)</sup>。この sAPP の産生様式は電気刺激の頻度に依存しており、分泌されたラットの sAPP はヒト脳脊髄液中で見られるものと同じものであったという。海馬は記憶の形成に必要な脳部位なので、後に述べるような学習機能に APP が関与する可能性が考えられる。

中枢神経系のシナプスでは、神経を高頻度に刺激して一過性に活動性を高めると、刺激を取り除いた後も持続的に高い活動性を保つ長期増強と呼ばれる現象が知られており<sup>29)</sup>、海馬をはじめ様々な脳部位で観察されている。上のような単純な電気刺激をするだけではなく長期増強を起こすことによっても APP の分泌量は増加する<sup>30)</sup>。すなわち、神経細胞の活動性に依存した分泌量の増加様式が存在するのである。

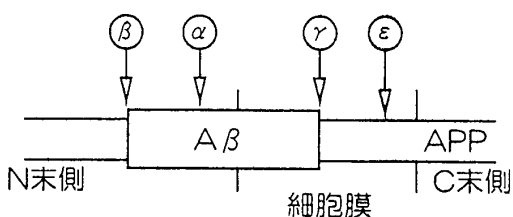


図2 APPとプロテアーゼの切断部位

図中の $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\epsilon$ はそれぞれ $\alpha$ -プロテアーゼ、 $\beta$ -プロテアーゼ、 $\gamma$ -プロテアーゼ、 $\epsilon$ -プロテアーゼを表す。APPからA $\beta$ を産生するには、 $\beta$ -プロテアーゼと $\gamma$ -プロテアーゼの両者による切断が必要である。

## 7. APPの変異と家族性アルツハイマー病

家族性アルツハイマー病という診断名は、同一家系内に複数のアルツハイマー病患者が存在するときに用いられる。通常は連続した複数の世代に渡って発症例が見られ、男女の偏りなく発症する常染色体優性遺伝をすることが知られている。発症の原因としてはAPP遺伝子等のミスセンス変異が考えられており、生じた変異はどれもA $\beta$ の産生量を増加させることが報告されている<sup>4)</sup>。

家族性アルツハイマー病の原因としてAPPの変異が初めて報告されたのは、1991年のLondon mutationと呼ばれる変異についてである。これはLondonのある家系で見つかったA $\beta$ 配列のC末側にあるアミノ酸が一カ所変異したもの(717番目のVal $\rightarrow$ Ile)である<sup>31)</sup>。この近傍の変異にはFlorida mutationと呼ばれる変異(716番目のIle $\rightarrow$ Val)も見つかっている<sup>32)</sup>。また、A $\beta$ 配列のN末近くが二重変異するものも見つかっており(670番目がLys $\rightarrow$ Asnと671番目がMet $\rightarrow$ Leu)、Swedish mutationと呼ばれる<sup>33)</sup>。A $\beta$ の中央付近に見られる二カ所の変異は、それぞれFlemish mutation(692番目がAla $\rightarrow$ Gly)とDutch mutation(693番目がGlu $\rightarrow$ Gln)と呼ばれている<sup>34),35)</sup>(図3)。

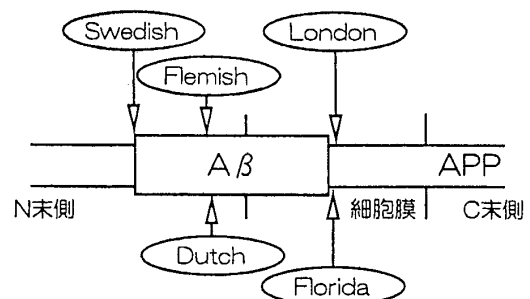


図3 家族性アルツハイマー病に関連したAPPの変異

このように、家族性アルツハイマー病で見られる変異は、その家系が見つかった土地の名前を用いて呼ばれることが多い。また、これらの変異の殆どは、APP から A $\beta$  を切り出すセクレターゼの認識部位に近い部分で起きていることが特徴である (図 2, 図 3)。家族性アルツハイマー病は孤発性アルツハイマー病に比べて発症年齢が低いことが特徴であるが、APP 遺伝子の変異がアルツハイマー病を早期に発症させる理由は、変異遺伝子を実験室で強制的に発現させた培養細胞や特定の遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いて研究されてきている。例えば、Swedish mutation を起こした遺伝子をヒト由来の培養細胞に発現させることで、培養上清中の A $\beta$  の量が通常の 8 倍にまで増加したことが報告されている<sup>36)</sup>。この結果は、APP の変異が A $\beta$  の遊離量を増やし、その結果としてアルツハイマー病の早期発症につながるという図式を思い起こさせる。APP の変異は Swedish mutation 以外にも調べられているので、表 1 にまとめた。

表 1 より、家族性アルツハイマー病で見られる APP の変異では、A $\beta$  の産生量の増加や産生される A $\beta$  の長さが長くなることが分かる。これらは細胞外 A $\beta$  の凝集性を高め、細胞外から襲ってくる要因により細胞傷害を起こす変化である。しかし、この作用機序だけがアルツハイマー病を早期発症に導いているというわけではない。例えば、APP の変異は凝集性の高い A $\beta$  を細胞外に遊離するのではなく細胞内に蓄積するという報告がある<sup>37),38)</sup>。この細胞内への蓄積はマウス、ラット、ヒトと種を越えて見られることが分かっており<sup>39)</sup>、細胞内に蓄積・凝集した A $\beta$  塊の細胞毒性により神経細胞に障害が起こることになる。

## 8. APP の作用

APP の作用は神経細胞に特異的な作用とそれ以外の細胞に共通してみられる作用とに分類できる。多様な細胞に共通して見られる作用としては、細胞接着<sup>40)</sup> や細胞増殖の促進作用<sup>41)</sup> が

表1 APPの変異とA $\beta$ , 疾患との関係

変異型	APPの変異	A $\beta$ の変化	疾患名
Swedish	K670N, M671L	A $\beta$ 遊離量 ↑	アルツハイマー病
Flemish	A692G	A $\beta$ 遊離量 ↑	アルツハイマー病 脳血管アミロイドーシス
Dutch	E693Q	A $\beta$ 凝集性 ↑	オランダ型遺伝性脳血管 アミロイドーシス
Florida	I716V	遊離A $\beta$ の長さ ↑	アルツハイマー病
London	V717I	遊離A $\beta$ の長さ ↑	アルツハイマー病

表中でAPPの変異欄のアルファベットは、アミノ酸の一文字表記である。また「K670N」とは、670番目LysがAsnに置換される変異を表す。

あるが、ここでは神経系の細胞で見られる作用をいくつか挙げてみたい。なお、神経系に特異的に発現している APP は APP<sub>695</sub> であるので、上に挙げた分類は APP<sub>695</sub> とそれ以外 (APP<sub>751</sub>, APP<sub>770</sub>) の二つのグループでの作用の違いと考えてもよいだろう。

### 8-1. 神経保護作用

APP から切り出された sAPP は様々な要因によって引き起こされる傷害から神経細胞を守ることが知られている。

A $\beta$  はいちど凝集すると神経細胞に対して傷害性に働くが、これは細胞内の Ca イオン濃度を上昇させる為と考えられている<sup>3),6)</sup>。sAPP はこの傷害性に対して保護作用を示す<sup>42),43)</sup>。海馬の神経細胞に興奮性アミノ酸であるグルタミン酸を高濃度で暴露すると、興奮毒性が生じて細胞は傷害を受けるのであるが、sAPP はこの傷害作用に対しても保護効果を示すことが知られている<sup>44)~46)</sup>。また、細胞を培養するための栄養液を低糖条件にした場合でも神経細胞は傷害を受けてしまうが、この条件では APP の mRNA 量が増加していること<sup>46)</sup> や変異した APP を導入したマウスでは低血糖となり死に至るとの報告<sup>47)</sup> から sAPP が低糖条件での神経細胞障害に対しても保護的に働いていることが考えられている。

### 8-2. アポトーシス阻害作用

アポトーシスは、紫外線や化学物質等により細胞が不可逆的なダメージを受けたときに、その細胞が自ら積極的に死に至り脱落する現象をいう<sup>48)</sup>。APP はある種のアポトーシスを抑制することが報告されている<sup>49)</sup>。この論文では、変異 APP を発現させた細胞では、紫外線やタンパクリン酸化阻害薬、p53 によりアポトーシス

が誘導されたが、正常な APP はこのようなアポトーシスを抑制しているので、APP が変異を起こすことでアポトーシス阻害作用を持たなくなったと考えている。なかでも p53 は細胞に対する様々なストレスで活性化され神経細胞のアポトーシスを誘導する因子であるので、正常な APP が p53 によるアポトーシスを抑制したという結果はアルツハイマー病における細胞死のメカニズムを考える上で重要となる。また、プレセニン 1 は  $\gamma$ -セクレターゼの候補タンパクとされ APP から A $\beta$  の切り出しに関与するので、この変異はアルツハイマー病発症に関わるとされるが、sAPP はその際に起こるアポトーシスから細胞を守ることとも報告されている<sup>50)</sup>。

上に挙げたような sAPP の作用は細胞内の Ca イオン濃度を正常化することで発現すると考えられている<sup>6),51)</sup>。すなわち、A $\beta$  や興奮性アミノ酸による細胞毒性、さらには神経細胞がアポトーシスにより死に至る過程のすべてが細胞内 Ca イオン濃度の上昇を引き金としているのである。この sAPP の保護効果は、細胞内において情報伝達系に関わる cGMP 分子を介した経路によってカリウムチャンネルを活性化することで発揮されている<sup>52)</sup>。すなわち、sAPP が細胞内の cGMP 量を上昇させ、cGMP を介した情報伝達系が活性化すること<sup>53),54)</sup> が重要なステップとなる。確かに細胞内の cGMP 量を増やすことで細胞内の Ca イオン量は減少し<sup>55)</sup> sAPP の保護作用と同様の効果が得られたが、cGMP 阻害薬は sAPP の保護作用を阻害するということが報告されている<sup>56)</sup>。

### 8-3. 神経栄養因子作用

APP は神経細胞を障害から守るだけでなく、積極的な神経細胞への栄養作用も持っている。

神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) は神経突起の伸長や分枝を起こさせる栄養因子であるが、抗体によって APP の機能を阻害した条件では NGF の効果が大きく抑制されてしまう<sup>57)</sup>。APP が NGF の作用発現を支えるためには、APP がリン酸化されることが必要であるという<sup>17)</sup>。細かなメカニズムは不明であるが、APP が神経栄養因子の作用発現に関わっているということになる。神経細胞では、それ以外の細胞とは異なる APP リン酸化が行われているので<sup>16)</sup>、神経が分化するタイミングで特殊なリン酸化が行われているのかも知れない。

#### 8-4. シナプス形成・シナプス機能の調節作用

APP は神経系全般に広く分布しているのであるが、特にシナプス部に豊富に観察される<sup>58)</sup>。神経細胞においては、細胞体で合成された APP が神経突起内の軸索輸送に乗って末端まで運ばれ、そこで形成されるシナプスの膜表面に発現する。ここで、細胞外からの情報を受け取った後に軸索を細胞体に向かって逆行し、細胞体や樹状突起表面で再び発現するという一連の APP 輸送系が報告されている<sup>59)</sup>。すなわち、APP はシナプス前膜とシナプス後膜の両方に存在するのである<sup>39),60),61)</sup>。

また、APP のなかでも特に細胞外部位の末端側 (N 末側) が新しいシナプス形成に必要であることが示されている<sup>58)</sup>。シナプス形成時には複数の細胞で同期した細胞内 Ca イオン濃度の変動が見られるが、APP の N 末部を認識する抗体によりこの部分を阻害した条件ではこのような細胞の数は減少したという。すなわち、シナプス形成が阻害されたということである。さらに、N 末側、C 末側ではシナプス伝達に与える影響が異なるので<sup>62)</sup>、部位特異的にシナプス伝達を調節していることが考えられる。

海馬スライス標本を用いてシナプスの活動性に対する sAPP の効果を調べた報告<sup>63)</sup>では、sAPP はシナプス伝達の効率が持続的に上昇する長期増強を増幅し、逆に伝達効率が下降する長期抑圧を阻害した。このことは、sAPP が神経の活動性を調節していることを示唆している。

また、APP の遺伝子をノックアウトして全く発現させなくしたマウスの脳では、海馬の神経細胞は突起を伸ばさなくなっており、長期増強も起こりにくくなっていた<sup>64)</sup>。また、Swedish mutation を起こした APP 遺伝子を導入したマウスでは、A $\beta$  の産生量が増加しており、またその凝集塊も増加していた<sup>65)</sup>。このマウスでは海馬の長期増強が阻害されていたので、シナプスの活動性は抑制されていることが分かる。さらに、このマウスに学習試験課題を行ったところ学習能力の低下が見られた。

他にもさまざまなタイプの変異を導入した例が報告されているが、これをまとめて表 2 とした<sup>64)~68)</sup>。このように並べてみると、いかにも APP の変異が A $\beta$  の産生量を増やした結果、シナプスでの活動性や動物の学習機能に抑制的な作用をしているように見えるが、そう単純な図式を描くことは危険であるとする報告<sup>69)</sup>もある。この論文では Swedish mutation を起こした APP 遺伝子をマウスに導入し、シナプスの活動性を検討しているのであるが、表 2 に挙げた同じ変異を持つ APP 遺伝子を導入したマウスとは異なり、長期増強の阻害は見られなかったという。しかし、実験の条件をうまく設定すると、同様の阻害作用が現れたとあるので、遺伝子を導入するような強烈な条件を用いた場合であっても、結論を導くような重要な結果が実験条件次第で大きく異なってしまうという警鐘がならされたことになる。

表2 APP遺伝子と中枢神経機能の関係

遺伝子	A $\beta$ の変化	神経の変化	シナプス機能の変化	学習障害
マウスAPP KO	ND	ND	LTP ↓	空間学習 ↓
ヒトAPP mutant (V717F)	A $\beta$ ↑, A $\beta$ 塊 ↑	ND	ND	ND
ヒトAPP <sub>751</sub> (野生型)	A $\beta$ ↑, A $\beta$ 塊 ↑	ND	ND	ND
ヒトAPP <sub>695</sub> SWE	A $\beta$ ↑, A $\beta$ 塊 ↑	ND	LTP ↓	空間学習 ↓
ヒトAPP (C104)	ND	脱落	LTP ↓	空間学習 ↓

表中の遺伝子欄の遺伝子をノックアウトもしくはトランスジェニックした場合の変化を表す。

<略語>

KO: 遺伝子のノックアウト, SWE: Swedish mutation, LTP: 長期増強, C104: APPのC末側ペプチド, ND: 文献中では検討していなかったことを表す。

#### 8-5. 学習機能に対する作用

これまで見てきたように, APPはシナプス形成やシナプス機能の発現に重要な分子である。では, シナプスでの情報伝達が必要不可欠な学習機能に対してはどのような作用を持っているのであろうか?

APPの脳内での機能を調べる目的でマウスの脳室内に抗体を注入してsAPPの機能を阻害すると, そのマウスの学習能力が悪くなることが報告されている<sup>70),71)</sup>。逆に, 薬物により健忘を起こしたマウスにsAPPを投与すると, 低下した学習能力が正常に近づいた。そればかりではなく, 正常マウスについては学習能力が亢進したという<sup>72)</sup>。

APPが学習機能に関与する例は哺乳類での報告だけではない。ハエにおいてAPPに相当するAPPL遺伝子を欠失させると学習機能に障害が見られたのであるが, この障害性はAPP遺伝子を導入すると失われた<sup>73)</sup>。これらの結果より, APPは種を越えた脳内での学習機能に重要な役割を果たしていることが考えられる。

#### 9. おわりに

APPはアルツハイマー病の原因タンパクとしてクローニングされたのであるが, その後の研究により, さまざまな機能を持つことが明らかにされてきた。特に, 動物の学習機能を亢進したという結果は, アルツハイマー病が痴呆症状を呈することと相反する現象である。アルツハイマー病がAPPの変異により発症しているとなると, 記憶・学習のような脳の高次機能はAPPのようなタンパク分子の配列如何により支えられているということになるだろうか。

#### <参考文献>

- 1) 松村明 編, 大辞林, 三省堂 (1988)
- 2) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B, The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor, *Nature*, 325: 733-736 (1987)
- 3) Hardy J, Selkoe DJ, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*, 297: 353-356 (2002)
- 4) Mattson MP, Cellular actions of  $\beta$ -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives, *Physiol Rev*, 77: 1081-1132 (1997)
- 5) Schenk D, Amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease:



- the end of the beginning, *Nature Rev Neurosci*, 3: 824-828 (2002)
- 6) LaFerla FM, Calcium dyshomeostasis and intracellular signaling in Alzheimer's disease, *Nature Rev Neurosci*, 3: 862-872 (2002)
  - 7) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H, Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity, *Nature*, 331: 530-532 (1988)
  - 8) Ponte P, Gonzalez-DeWhitt P, Schilling J, Miller J, Hsu D, Greenberg B, Davis K, Wallace W, Lieberburg I, Fuller F, A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors, *Nature*, 331: 525-527 (1988)
  - 9) Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED, Villa-Komaroff L, Gusella J, Neve RL, Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease, *Nature*, 331: 528-530 (1988)
  - 10) Dyrks T, Weidemann A, Multhaup G, Salbaum JM, Lemaire HG, Kang J, Muller-Hill B, Masters CL, Beyreuther K, Identification, transmembrane orientation and biogenesis of the amyloid A4 precursor of Alzheimer's disease, *EMBO J*, 7: 949-957 (1988)
  - 11) Yamada T, Sasaki H, Furuya H, Miyata T, Goto I, Sakaki Y, Complementary DNA for the mouse homolog of the human amyloid  $\beta$  protein precursor, *Biochem Biophys Res Commun*, 149: 665-671 (1987)
  - 12) Nishimoto I, Okamoto T, Matsuura Y et al, Alzheimer amyloid protein precursor complexes with brain GTP-binding protein Go, *Nature*, 362: 75-79 (1993)
  - 13) Neve RL, McPhie DL, Chen Y, Alzheimer's disease: a dysfunction of the amyloid precursor protein<sup>1</sup>, *Brain Res*, 886: 54-66 (2000)
  - 14) Torroja L, Packard M, Gorczyca M, White K, Budnik V, The drosophila  $\beta$ -amyloid precursor protein homolog promotes synapse differentiation at the neuromuscular junction, *J Neurosci*, 19: 7793-7803 (1999)
  - 15) Daigle I, Li C, *apl-1*, a *Caenorhabditis elegans* gene encoding a protein related to the human  $\beta$ -amyloid protein precursor, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 12045-12049 (1993)
  - 16) Iijima K, Ando K, Takeda S, Satoh Y, Seki T, Itohara S, Greengard P, Kirino Y, Nairn AC, Suzuki T, Neuron-specific phosphorylation of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein by cyclin-dependent kinase 5, *J Neurochem*, 75: 1085-1091 (2000)
  - 17) Ando K, Oishi M, Takeda S et al, Role of phosphorylation of Alzheimer's amyloid precursor protein during neuronal differentiation, *J Neurosci*, 19: 4421-4427 (1999)
  - 18) Dewji NN, Do C, Bayney RM, Transcriptional activation of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein gene by stress, *Brain Res Mol Brain Res*, 33: 245-253 (1995)
  - 19) Holden RJ, Mooney PA, Interleukin-1 $\beta$ : a common cause of Alzheimer's disease and diabetes mellitus, *Med Hypotheses*, 45: 559-571 (1995)
  - 20) Hung AY, Koo EH, Haass C, Selkoe DJ, Increased expression of  $\beta$ -amyloid precursor protein during neuronal differentiation is not accompanied by secretory cleavage, *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 9439-9443 (1992)
  - 21) Koo EH, Sisodia SS, Archer DR, Martin LJ, Weidemann A, Beyreuther K, Fischer P, Masters CL, Price DL, Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport, *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 1561-1565 (1990)
  - 22) Morin PJ, Abraham CR, Amaratunga A, Johnson RJ, Huber G, Sandell JH, Fine RE, Amyloid precursor protein is synthesized by retinal ganglion cells, rapidly transported to the optic nerve plasma membrane and nerve terminals, and metabolized, *J Neurochem*, 61: 464-473 (1993)
  - 23) Moya KL, Benowitz LI, Schneider GE, Allinquant B, The amyloid precursor protein is developmentally regulated and correlated with synaptogenesis, *Dev Biol*, 161: 597-603 (1994)
  - 24) Allinquant B, Hantraye P, Maillieux P, Moya K, Bouillot C, Prochiantz A, Downregulation of amyloid precursor protein inhibits neurite outgrowth in vitro, *J Cell Biol*, 128: 919-927 (1995)
  - 25) Jin LW, Ninomiya H, Roch JM, Schubert D, Masliah E, Otero DA, Saitoh T, Peptides containing the RERMS sequence of amyloid  $\beta$ /A4 protein precursor bind cell surface and promote neurite extension, *J Neurosci*, 14: 5461-5470 (1994)
  - 26) Small DH, Nurcombe V, Reed G, Clarris H, Moir R, Beyreuther K, Masters CL, A heparin-binding domain in the amyloid protein precursor of Alzheimer's disease is involved in the regulation of neurite outgrowth, *J Neurosci*, 14: 2117-2127 (1994)
  - 27) McLaughlin, Breen KC, Protein kinase C activation potentiates the rapid secretion of the amyloid precursor protein from rat cortical synaptosomes, *J Neurochem*, 72: 273-281 (1999)
  - 28) Nitsch RM, Farber SA, Growdon JH, Wurtman RJ, Release of amyloid  $\beta$ -protein precursor derivatives by electrical depolarization of rat hippocampal slices, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 5191-5193 (1993)
  - 29) Bliss TVP, Collingridge GL, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 361: 31-39 (1993)
  - 30) Fazeli MS, Breen K, Errington ML, Bliss TVP, Increase in extracellular NCAM and amyloid precursor protein following induction of long-term potentiation in the dentate gyrus of anaesthetized rats, *Neurosci Lett*, 169: 77-80 (1994)
  - 31) Goate A et al, Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease, *Nature*, 349: 704-706 (1991)
  - 32) Eckman CB, Mehta ND, Crook R, Perez-tur J, Prihar G, Pfeiffer E, Graff-Radford N, Hinder P, Yager D, Zenk B, Refolo LM, Prada CM, Younkin SG, Hutton M, Hardy J, A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A $\beta$  42(43), *Hum Mol Genet*, 6: 2087-2089 (1997)
  - 33) Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, Lannfelt L, A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of  $\beta$ -amyloid, *Nat Genet*, 1: 345-347 (1992)
  - 34) Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB, Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid  $\beta$ -protein precursor, *J Biol Chem*, 269: 17741-17748 (1994)
  - 35) Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B, Peptides homologous to the amyloid protein of Alzheimer's disease containing a glutamine for glutamic acid substitution have accelerated amyloid fibril formation, *Biochem Biophys Res Commun*, 179: 1247-1254 (1991) & 180: 1528 (1991)
  - 36) Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Selkoe DJ, Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases  $\beta$ -protein production, *Nature*, 360: 672-674 (1992)
  - 37) Martin BL, Schrader-Fischer G, Busciglio J, Duke M, Paganetti P, Yanker BA, Intracellular accumulation of  $\beta$ -amyloid in cells expressing the Swedish mutant amyloid precursor protein, *J Biol Chem*, 270: 26727-26730 (1995)
  - 38) Maruyama Kei, Tagawa K, Kawamura Y, Asada H, Ishiura S, Obata K, Secretion of Alzheimer  $\beta$ /A4 protein (1-40) and intracellular retention of  $\beta$ /A4 protein (1-42) in transfected COS cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 207: 971-977 (1995)
  - 39) Takahashi RH, Milner TA, Li F, Nam EE, Edgar MA, Yamaguchi H, Beal MF, Xu H, Greengard P, Gouras GK, Intraneuronal Alzheimer A $\beta$  42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology, *Am J Pathol*, 161: 1869-1879 (2002)
  - 40) Saporito-Irwin SM, Van Nostrand WE, Coregulation factor Xia cleaves the RHDS sequence and abolishes the cell adhesive properties of the amyloid  $\beta$ -protein, *J Biol Chem*, 270: 26265-26269 (1995)
  - 41) Saitoh T, Sundsmo M, Roch JM et al, Secreted form of amyloid  $\beta$  protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts, *Cell*, 58: 615-622 (1989)

- 42) Goodman Y, Mattson MP, Secreted forms of  $\beta$ -amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid  $\beta$ -peptide-induced oxidative injury, *Exp Neurol*, 128: 1-12 (1994)
- 43) Li WY, Butler JP, Hale JE, McClure DB, Little SP, Czilli DL, Simmons LK, Suppression of an amyloid  $\beta$  peptide-mediated calcium channel response by a secreted  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Neuroscience*, 95: 1-4 (2000)
- 44) Koizumi S, Ishiguro M, Ohsawa I, Morimoto T, Takamura C, Inoue K, Kohsaka S, The effect of a secreted form of  $\beta$ -amyloid-precursor protein on intracellular  $Ca^{2+}$  increase in rat cultured hippocampal neurons, *Br J Pharmacol*, 123: 1483-1489 (1998)
- 45) Mattson MP, Cheng B, Culwell AR, Esch FS, Lieberburg I, Rydel RE, Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Neuron*, 10: 243-254 (1993)
- 46) Mattson MP, Secreted forms of  $\beta$ -amyloid precursor protein modulate dendrite outgrowth and calcium responses to glutamate in cultured embryonic hippocampal neurons, *J Neurobiol*, 25: 439-450 (1994)
- 47) Pedersen WA, Culmsee C, Ziegler D, Herman JP, Mattson MP, Aberrant stress response associated with severe hypoglycemia in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *J Mol Neurosci*, 13: 159-165 (1999)
- 48) Grodzicky T, Elkon KB, Apoptosis: a case where too much or too little can lead to autoimmunity, *Mt Sinai J Med*, 69: 208-219 (2002)
- 49) Xu X, Yang D, Wyss-Coray T, Yan J, Gan L, Sun Y, Mucke L, Wild-type but not Alzheimer-mutant amyloid precursor protein confers resistance against p53-mediated apoptosis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 7547-7552 (1999)
- 50) Guo Q, Robinson N, Mattson MP, Secreted  $\beta$ -amyloid precursor protein counteracts the proapoptotic action of mutant presenilin-1 by activation of NF- $\kappa$ B and stabilization of calcium homeostasis, *J Biol Chem*, 273:12341-12351 (1998)
- 51) Mattson MP, Barger SW, Cheng B, Lieberburg I, Smith-Swintosky VL, Rydel RE,  $\beta$ -amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal  $Ca^{2+}$  homeostasis in Alzheimer's disease, *Trends Neurosci*, 16: 409-414 (1993)
- 52) Furukawa K, Barger SW, Blalock EM, Mattson MP, Activation of  $K^+$  channel and suppression of neuronal activity by secreted  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Nature*, 379: 74-78 (1996)
- 53) Barger SW, Fiscus RR, Ruth P, Hofmann F, Mattson MP, Role of cyclic GMP in the regulation of neuronal calcium and survival by secreted forms of  $\beta$ -amyloid precursor, *J Neurochem*, 64: 2087-2096 (1995)
- 54) Barger SW, Mattson MP, The secreted form of the Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein stimulates a membrane-associated guanylate cyclase, *Biochem J*, 311: 45-47 (1995)
- 55) Li WY, Butler JP, Hale JE, McClure DB, Little SP, Czilli DL, Simmons LK, Suppression of an amyloid  $\beta$  peptide-mediated calcium channel response by a secreted  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Neuroscience*, 95: 1-4 (2000)
- 56) Mattson MP, Guo ZH, Geiger JD, Secreted form of amyloid precursor protein enhances basal glucose and glutamate transport and protects against oxidative impairment of glucose and glutamate transport in synaptosomes by a cyclic GMP-mediated mechanism, *J Neurochem*, 73: 532-537 (1999)
- 57) Milward EA, Papadopoulos R, Fuller SJ et al, The amyloid protein precursor of Alzheimer's disease is a mediator of the effects of nerve growth factor on neurite outgrowth, *Neuron*, 9: 129-137 (1992)
- 58) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Ishiguro M, Kohsaka S, Involvement of amyloid precursor protein in functional synapse formation in cultured hippocampal neurons, *J Neurosci Res*, 51: 185-195 (1998)
- 59) Siomons M, Ikonen E, Tiernari PJ et al, Intracellular routing of human amyloid protein precursor: axonal delivery followed by transport to the dendrites, *J Neurosci Res*, 41: 121-128 (1995)
- 60) Lazarov O, Lee M, Peterson DA, Sisodia SS, Evidence that synaptically released  $\beta$ -amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transgenic mice, *J Neurosci*, 22: 9785-9793 (2002)
- 61) Shigemitsu K, McGeer PL, McGeer EG, Localization of amyloid precursor protein in selective postsynaptic dendrites of rat cortical neurons, *Brain Res*, 592: 353-357 (1992)
- 62) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Ishiguro M, Nakamura Y, Kohsaka S, Novel domain-specific action of amyloid precursor protein on developing synapses, *J Neurosci*, 18: 9386-9393 (1998)
- 63) Ishida A, Furukawa K, Keller JN, Mattson MP, Secreted form of  $\beta$ -amyloid precursor protein shifts the frequency dependency for induction of LTD, and enhances LTP in hippocampal slices, *NeuroRep*, 8: 2133-2137 (1997)
- 64) Seabrook GR, Smith DW, Bowery BJ, Easter A, Reynolds T, Fitzjohn SM, Morton RA, Zheng H, Dawson GR, Sirinathsinghi DJ, Davies CH, Collingridge GL, Hill RG, Mechanisms contributing to the deficits in hippocampal synaptic plasticity in mice lacking amyloid precursor protein, *Neuropharmacology*, 38: 349-359 (1999)
- 65) Chapman PF, White GL, Jones MW, Cooper-Blacketer D, Marshall VJ, Irizarry M, Younkin L, Good MA, Bliss TV, Hyman BT, Younkin SG, Hsiao KK, Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice, *Nat Neurosci*, 2: 271-276 (1999)
- 66) Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnsonwood K, Khan K, Lee M, Leibowitz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, Mcconlogue L, Montoyazavala M, Mucke L, Paganini L, Penniman E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Soriano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J, Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Nature*, 373: 523-527 (1995)
- 67) Moran PM, Higgins LS, Cordell B, Moser PC, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human  $\beta$ -amyloid precursor protein, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 5341-5345 (1995)
- 68) Nalbantoglu J, Tirado-Santiago G, Lahsaini A, Poirier J, Goncalves O, Verge G, Momoli F, Welner SA, Massicotte G, Julien JP, Shapiro ML, Impaired learning and LTP in mice expressing the carboxy terminus of the Alzheimer amyloid precursor protein, *Nature*, 387: 500-505 (1997)
- 69) Fitzjohn SM, Morton RA, Kuenzi F, Rosahl TW, Shearman M, Lewis H, Smith D, Reynolds DS, Davies CH, Collingridge GL, Seabrook GR, Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that overexpress the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein, *J Neurosci*, 21: 4691-4698 (2001)
- 70) Doyle E, Bruce MT, Breen KC, Smith DC, Anderton B, Regan CM, Intraventricular infusions of antibodies to amyloid- $\beta$ -protein precursor impair the acquisition of a passive avoidance response in the rat, *Neurosci Lett*, 115: 97-102 (1990)
- 71) Huber G, Martin JR, Loffler J, Moreau JM, Involvement of amyloid precursor protein in memory formation in the rat: an indirect antibody approach, *Brain Res*, 603: 348-352 (1993)
- 72) Meziane H, Dodart JC, Mathis C, Little S, Clemens J, Paul SM, Ungerer A, Memory-enhancing effects of secreted forms of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in normal and amnesic mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 12683-12688 (1998)
- 73) Luo L, Tully T, White K, Human amyloid precursor protein ameliorates behavioral deficit of flies deleted for *Appl* gene, *Neuron*, 9: 595-605 (1992)