

アルツハイマー病の新たな治療ターゲット -p25 の働き-

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程 2 年 高橋茜

Activity-dependent p25 generation regulates synaptic plasticity and A β -induced cognitive impairment.

Seo J, Giusti-Rodríguez P, Zhou Y et al.

Cell, 157, 486-498 (2014)

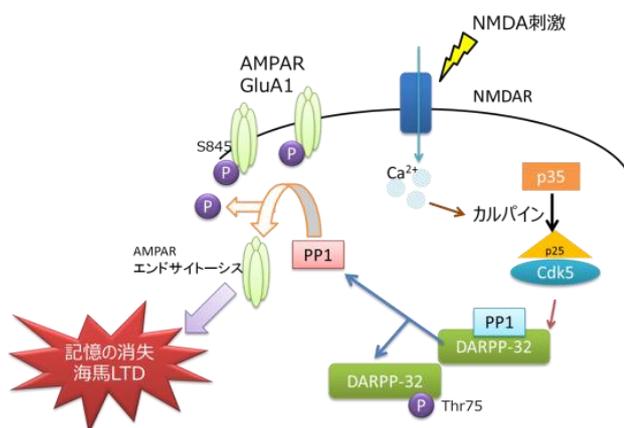
中枢神経系における神経伝達物質放出やシナプス可塑性を制御するキナーゼである Cdk5 は、p35 もしくは p39 の結合によって活性化される。さらに、p35 がカルパインによって切断されることで生じる p25 も同様に Cdk5 を活性化するが、p25 は p35 に比べて半減期が長く細胞内の広い範囲に拡散するため Cdk5 の異常活性化を招くことが知られている。この p25 については、アルツハイマー病(AD)の原因物質である A β により発現が上昇することや AD モデルマウス及び AD 死後脳で増加していること、さらには p25 トランスジェニックマウスが AD 様病理を示すことがこれまでに明らかになっている。これらの結果より p25 によって誘導される異常な Cdk5 活性が AD に関連すると考えられているが、p25 の生理機能や p25 が AD 様病理にどのように寄与するかという点については未だに明らかになっていない。そこで著者らは p25 が産生されない切断抵抗性 p35 ノックイン (KI) マウスを作製し、p25 の生理機能および AD 病理との関連を解析した。この研究により、p25 が AD の病態に重要な役割を果たし、p25/Cdk5 の阻害が AD 病理および認知機能を改善する可能性が示唆された。

著者らはまず野生型マウス由来の初代培養神経細胞および海馬切片を用いて NMDA 誘導性の LTD (長期抑圧) やグリシン誘導性 LTP (長期増強)、学習などの神経刺激によって p25 産生量が増加すること明らかにしている。また、各種阻害剤で前処理した海馬切片に対して NMDA を添加し p25 産生の阻害を確認することで、p25 産生が NMDA 受容体を介したカルシウム流入および CaMK II (カルモジュリン依存性リン酸化酵素 II) 依存的な機構で引き起こされることも示している。

次に著者らは p35 の切断部位を欠損させて p25 が産生されない Δ p35 KI マウスを作製することで p25 の生理機能について調べている。その結果、 Δ p35 KI マウスでは記憶の消失および NMDA 受容体依存的な LTD に異常が見られた。また、WT のマウスでは NMDA 添加により DARPP-32 のリン酸化や PP1 の活性化、リン酸化 AMPA 受容体の減少およびそれに伴う AMPA 受容体のエンドサイトーシスが引き起こされることを確認した。一方、 Δ p35 KI マウスでは NMDA を添加

してもこれらの変化が見られないことから、p25 は右図のような経路で記憶の消失や海馬 LTD を引き起こしていると考えられる。

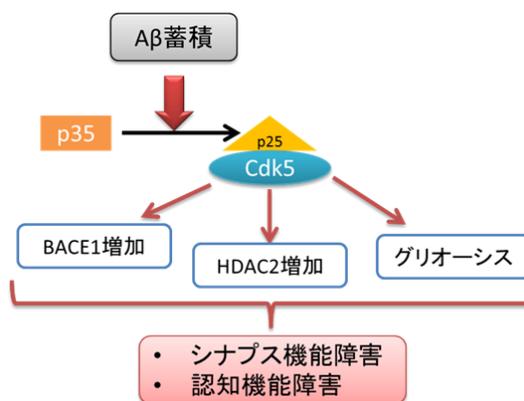
また、著者らは AD 病理に p25 がどのように寄与するかを調べるために家族性 AD モデルマウスである 5xFAD マウスに Δp35 KI マウスをかけあわせたマウスを作製している。このマウスを解析した結果、



5xFAD マウスで障害されているシナプス機能および認知機能が p25 産生を抑制することで改善することが明らかになった。また、このとき 5xFAD マウスで増加している DARPP-32 のリン酸化および AMPA 受容体の脱リン酸化も減少すること、さらには Aβ の添加によって p25 が産生され、p25 産生を抑制すると Aβ によって誘導されるシナプス機能障害が改善されることから、5xFAD マウスで Aβ は p25 を介した前述の経路でシナプス機能を抑制していると考えられる。

さらに 5xFAD マウスで見られる HDAC2 の増加やグリアの活性化、サイトカイン・ケモカインの上昇といった AD 様病理が p25 産生を抑制することによって改善することも明らかになった。また、

p25 阻害は Aβ 産生酵素 BACE1 の発現上昇を抑制することによって Aβ 蓄積も減少することが示されている。このように、Aβ の蓄積によって、慢性的に p25 が産生されると HDAC2 の増加やグリオシス、炎症反応といった AD 関連病理、さらには BACE 1 を介する Aβ の蓄積が促進し、AD 病理が悪化すると考えられる。



これらの結果は、通常 p25 は神経活動

に伴って産生され神経ネットワークの過剰活性化を防ぐ働きをしているが、Aβ の蓄積により慢性的に p25 が産生する状態になるとこのメカニズムが破綻し、シナプス機能障害や認知機能障害が引き起こされることを示唆している。つまり、p25 の産生およびそれに伴う Cdk5 の異常活性化を防ぐことが AD の治療となりうると考えられる。しかし今回の論文では p25 産生を遺伝子レベルで阻害しており、治療への応用を考えた場合には p25 産生もしくは Cdk5 活性を薬剤を用いて阻害することが望ましく、今後これら阻害剤の開発に期待したい。