

Cleavage of amyloid- precursor protein (APP) by membrane-type matrix metalloproteinases

著者	Ahmad Munirah
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	61-61
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14738

学位授与番号	甲第 1773 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	Munirah Ahmad
学位論文題目	Cleavage of Amyloid - β Precursor Protein(APP) by Membrane-Type Matrix Metalloproteinases (膜型マトリックスメタロプロテアーゼによるベーターアミロイド前駆体タンパク APP の切断)
論文審査委員	主 査 教授 山本 健一 副 査 教授 山田 正仁 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本研究では、膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1 (MT1-MMP) について発現クローニング法により制御分子、新規基質等の検索を行い、細胞膜に局在するベーターアミロイド前駆体タンパク (Amyloid- β Precursor Protein: APP) が MT1-MMP の新規基質として同定された。APP に由来するベーターアミロイドペプチドの脳への蓄積はアルツハイマー病の原因とされている。本研究では MT1-MMP および脳に特異的に発現する MT3-MMP, MT5-MMP による APP 切断の機構とその生理・病理的意義について検討した。結果は以下の様に要約される。

1. MT1-MMP を APP とそのアダプタータンパクである Fe65 と共発現させると APP の細胞外ドメインのシェディングが認められた。
2. MT1-MMP 以外では脳特異的に発現する MT3-MMP, MT5-MMP が APP のシェディングを起こし、MT3-MMP の効率が最も高かった。
3. リコンビナント MT3-MMP タンパク、APP タンパクを用いた試験管内実験で APP の切断箇所として4箇所が同定された。この内、H⁶⁸⁵-Q⁶⁸⁶ はベーターアミロイド配列内に存在することから、MT-MMP は APP のアルファセクレターゼであることが示唆された。
4. 培養細胞での MT-MMP による APP 切断産物を APP の各部位に対する抗体でウエスタンブロッティングにより詳細に検討したところ、ベーターアミロイド配列内の H⁶⁸⁵-Q⁶⁸⁶ 間で切断が起こっていることが確認された。
5. APP は MT3-MMP によりベーターアミロイド配列内で切断を受けたにもかかわらずベーターアミロイドペプチドの産生は有意に低下しなかった。
6. APP のカルボキシ末端に Gal4 の DNA 結合ドメインを融合させたキメラタンパクを Fe65 存在下に MT3-MMP で切断すると、転写活性化が認められた。

以上の結果から MT-MMP は APP をベーターアミロイド配列内で切断するがベーターアミロイドペプチド産生は影響されないことから、ベーターアミロイドペプチド産生は細胞内で起こっていることが示唆された。また、APP の MT-MMP による切断はなんらかの転写活性化を引き起こす可能性が示唆された。本研究は MT-MMP による APP 切断の生理的意義を解明する労作であり学位に値すると評価された。