

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

平成28年12月9日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科臨床神経学講座

職 名・学 年 博士課程4年

氏 名 宮 本 将 和

助 成 の 種 類	平成28年度 ・ 国際研究集会発表助成 ・ 若手		
研 究 集 会 名	北米神経科学会議2016 Neuroscience 2016		
発 表 題 目	A search for novel interacting proteins to modulate synaptic BACE1 activity		
開 催 場 所	アメリカ合衆国、サンディエゴ		
渡 航 期 間	平成 28 年 11 月 11 日 ～ 平成 28 年 11 月 15 日		
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	250,000円	
	使用した助成金額	250,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	学会参加費(2万円)	
		宿泊費(10万円)	
航空費(10万円)			
その他、交通費等の一部(3万円)			
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 特に若い研究者、大学院生国際学会で発表するという機会は大変貴重な経験、また自己研鑽の場となります。それ相応の金額を要してしまうのが難点ですが、貴財団の助成を頂いたおかげで、貴重な経験をすることができました。このような援助がなければ、若い研究者の発表の場が限定されてしまうと思いますので、是非今後ともこのような助成制度を継続頂きたく存じます。この度は温かい御支援ありがとうございました。		

成果の概要

学術集会名：北米神経科学会議 2016、Neuroscience2016

開催場所：アメリカ合衆国、サンディエゴ

開催期間：平成28年11月12日～平成28年11月16日

【学術集会の概要】

北米神経科学学会は全世界に4万人以上の会員を抱える、神経科学分野では世界最大の学会です。年に1回開催される北米神経科学会議には毎年およそ3万人が参加します。本年も日本国内の学会と比べて非常に多くの演題が発表され、多種多様な視点から行われている研究発表に触れることができ、よい刺激を受けることができました。

【発表内容】

今回、我々は「シナプスにおける BACE1 活性を調節する新規のタンパクの探索」という表題でポスター発表を行いました。この研究はアルツハイマー病 (AD) の新規の治療ターゲットの探索を目的にしたものです。AD は我が国においても認知症の原因疾患として第一位を占めています。AD 患者における脳の病理の特徴は老人斑と神経原線維変化で、前者の主構成成分はアミロイドβタンパク ($A\beta$)、後者の主構成成分はタウであり、AD の治療においてはどちらかの産生、凝集、沈着を阻害することを目的とすることが重要と考えられています。AD においては $A\beta$ の沈着が先に起こり、その後にタウが沈着するといういわゆる「アミロイド仮説」が広く受け入れられており、 $A\beta$ の産生、凝集、沈着が病気の発症、進行のメカニズムにおいて上流にあると考えられています。そのため、我々の研究においても $A\beta$ の産生、凝集、沈着を減少させる新たな治療アプローチを探索することを目的としています。 $A\beta$ はアミロイド前駆体タンパク (APP) がβサイト APP 切断酵素 (BACE1) とγサイト APP 切断酵素 (γセクレターゼ) により2カ所で切断されることから産生されますが、BACE1 による APP の切断が最初に行われる切断であり且つ、律速段階を担っています。実際に BACE1 の発現は AD や軽度認知機能障害で上昇しており、加齢においても BACE1 活性が上昇することが報告されています。そのため BACE1 活性を制御することが AD の治療においてとても重要であると考えられています。既に BACE1 の阻害剤が AD 治療薬の候補として開発され試験されていますが、BACE1 の機能は APP を切断すること以外にも生理的な働きがあるため副作用が懸念されています。そこで我々は BACE1 そのものを阻害せずに BACE1 活性を調整することを目的とし、そのような働きのある新規のタンパクを探索することとしました。そこで、これまでに報告されている BACE1 の特徴の中で以下の2つの特徴に着目しました。1つ目は、BACE1 はプレシナプスに局在しており、BACE1 による APP の切断がプレシナプスの小胞内において行われているということです。2つ目は $A\beta$ が神経活動依存性にポストシナプス、プレシナプスの双方において産生、放出されるということです。我々は、シナプスに

においてある特定のタンパクが細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性に BACE1 活性に影響を及ぼしているのではないかという仮説をたて、そのようなタンパクを同定することとしました。方法としては、野生型ラットのシナプトニューロソームを抽出し、そのシナプトニューロソームサンプルを一方は高い Ca^{2+} 濃度で、一方は低い Ca^{2+} 濃度の条件下で溶解し、BACE1 抗体を用いて免疫沈降法を用いて BACE1 と結合するタンパクを抽出しました。そのサンプルを SDS-PAGE に流し、銀染色を行い、 Ca^{2+} 濃度の違いで差があるバンドを質量分析にかけました。そして我々は高い Ca^{2+} 濃度において BACE1 との結合が増加するタンパクの候補として、シナプス小胞タンパク 2B (SV2B) を同定しました。野生型ラットのシナプトニューロソームにおいて、BACE1 と SV2B の内因性の結合が Ca^{2+} 濃度依存性に増加することが示されました。また HEK293 細胞を用いた細胞実験においては SV2B を過剰発現させることによって、 $\text{A}\beta$ が減少することが示され、逆に SV2B ノックアウトマウスにおいては $\text{A}\beta$ が増加していることが分かりました。以上の結果から SV2B は神経活動依存性に BACE1 の活性を抑制していることが予想されました。神経活動依存性に BACE1 を活性化するタンパクは未だ不明ですが、そのように活性化された BACE1 を SV2B は不活化していると考えられます。今後、SV2B が新たな AD の治療ターゲットになることが期待されます。今回の発表に際して、いろいろな国の研究者から質問をして頂きました。実験手法に関する基本的な事から、今回の結果の根底にある詳細なメカニズムについての質問などいろいろな質問を受け、議論をすることで大変勉強になりました。

【謝辞】

この度のような国際学会で発表するという機会は大変貴重な経験、また自己研鑽の場となります。貴財団の御支援があったことが本当に大きな助けとなりました。最後になりましたが、温かい御支援賜りましたこと改めて御礼申し上げます。