

# 25PB-am052

## APP 代謝における O 型糖鎖修飾の影響

赤阪一萬谷 啓子<sup>1</sup>, 萬谷 博<sup>1</sup>, 遠藤 玉夫<sup>1</sup> (<sup>1</sup>都健康長寿研)

アルツハイマー病の病理学的特徴である老人斑は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) より生じる $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) の蓄積により形成される。したがって、APP 代謝の変化はアルツハイマー病の発症に深く関与する。生体のタンパク質の多くは糖鎖を有する糖タンパク質であり、糖鎖はタンパク質の物理的性質や分子間の認識に大きく影響する。また、翻訳後修飾である糖鎖修飾は、加齢や栄養状態などの環境的な要因による影響を受けて変化することが知られている。こうした知見に基づき、我々は老化関連疾患と糖鎖の関連に着目しており、今回 ppGalNAcT-6 による O 型糖鎖修飾が APP の代謝に影響することを明らかにした。

ppGalNAcT は主要な O 型糖鎖であるムチン型糖鎖の合成開始酵素であり、ヒトでは約 20 個のアイソフォームが報告されているが、それらの機能や基質特異性の違いはあまり分かっていない。我々はアルツハイマー病患者の脳で病気の進行に伴っていくつかの ppGalNAcT の遺伝子発現が変化することを明らかにした。そのうち、増加率が最も高かった ppGalNAcT-6 を APP と共に培養細胞で強制発現させると、 $A\beta$  産生量の低下が観察された。また、sAPP $\beta$  が著しく減少していたのに対し sAPP $\alpha$  が増加していたことから、APP の $\beta$ 切断が抑制され $\alpha$ 切断が促進されたために  $A\beta$  産生量が低下したことが示唆された。一方、APP 代謝に関わる各セクレターゼの発現量や活性には有意な差は認められなかった。APP 由来ペプチドを基質に用いた ppGalNAcT 活性測定実験によりセクレターゼ切断部位近傍の特定の Thr に対する過剰な O 型糖鎖修飾が APP の代謝に影響することが示唆された。

以上より、ppGalNAcT-6 による O 型糖鎖修飾が  $A\beta$  の産生を抑え、アルツハイマー病に対して防衛的な役割を果たしている可能性が考えられた。