

## 論文の内容の要旨

論文題目 グリア系培養細胞上清中に含まれるセリンプロテアーゼ様アミロイドベータ分解活性について

氏名 木棚 究

アルツハイマー病は認知症の中で最も多い神経変性疾患であり、アミロイドベータペプチド ( $A\beta$ ) の蓄積が原因と考えられている。これまでに孤発性アルツハイマー病患者脳において  $A\beta$  分解能が加齢と共に低下している可能性が指摘されている。特に近年、グリア細胞の関連する  $A\beta$  分解系が注目されている。そこでグリア系培養細胞の培養上清に注目し検討したところ、 $A\beta$  の分解活性が検出された。生化学、薬理的解析から、この活性は既知の  $A\beta$  分解メタロプロテアーゼであるネプリライシンや IDE と異なり、キモトリプシン型セリンプロテアーゼであることを発見した。そして RNAi を用いた分子細胞生物学的解析から、この培養細胞上清中に存在する KLK7 に  $A\beta$  分解活性があることを見出した。KLK7 は記憶に関係する海馬や扁桃体で特に発現量が高いプロテアーゼであり、興味深いことに、アルツハイマー病患者の脳脊髄液中で KLK7 の発現量の低下が報告されている。したがって加齢に伴うグリア細胞における KLK7 発現量低下が脳内  $A\beta$  分解活性の減少につながり、アルツハイマー病発症に寄与している可能性が考えられた。