

J Neurosci (2014), **34**, 12230-12238.

“Inhibition of AMP-Activated Protein Kinase Signaling Alleviates Impairments in Hippocampal Synaptic Plasticity Induced by Amyloid β ”

Ma T, Chen Y, Vingtdux V, Zhao H, Viollet B, Marambaud P and Klann E

要約

AMPK (AMP-activated protein kinase)は細胞内のエネルギー低下を感知し、活性化すると、恒常性を保つために様々なシグナル伝達（エネルギー消費を抑え、エネルギー産生を促すなど）を引き起こすセリン・スレオニンプロテインキナーゼであり、アルツハイマー病（AD）においては神経細胞におけるエネルギー代謝異常とともに、AMPK シグナルの異常がある事が知られている。本研究では、AMPK の異常活性化が AD におけるシナプス可塑性障害の根底にある事を薬理的および遺伝学的手法で明らかにした。

1. 薬理学的手法では、著者らは、野生型マウスにおいて Abeta により誘導される LTP の障害や LTD の亢進といったシナプス障害や APP^{swe}/PS1^{dE9} マウス (変異 APP 過剰発現+APP から Abeta を切り出すプレセニリン 1 の変異発現させた double transgenic マウス; AD モデルマウス) に生じる LTP 障害が AMPK の阻害剤である Compound C により、防がれることを見出した。
2. 遺伝学的手法では、AMPK の $\alpha 2$ サブユニットのノックアウトマウスでは Abeta による LTP 障害が起きないことがわかった。AMPK シグナルの異常活性化が基質である eEF2K (eukaryotic elongation factor 2 kinase)をリン酸化することで翻訳過程の elongation を担うタンパク質である eEF2 の活性を低下させ、タンパク質合成を阻害することが AD の病態の基礎にあることも明らかにした。

本研究で AD におけるシナプス障害における AMPK シグナルの異常活性が明らかになったことで、AD の治療ターゲットとして AMPK だけでなく、eEF2K や eEF2 も候補になり得ることが示唆された。