

Nat Neurosci. **19**: 443-453 (2016)

“PTEN recruitment controls synaptic and cognitive function in Alzheimer’s models.”

Knafo S, Sánchez-Puelles C, Palomer E, Delgado I, Draffin JE, Mingo J, Wahle T, Kaleka K, Mou L, Pereda-Perez I, Klosi E, Faber EB, Chapman HM, Lozano-Montes L, Ortega-Molina A, Ordóñez-Gutiérrez L, Wandosell F, Viña J, Dotti CG, Hall RA, Pulido R, Gerges NZ, Chan AM, Spaller MR, Serrano M, Venero C, Esteban JA.

アミロイドβペプチドの産生・分解バランスなどの恒常性の異常は、軽度認知機能障害やアルツハイマー病 (AD) における重度の痴呆に見られる、シナプス機能異常および認知機能障害の主要な原因となっていることから、アミロイドβペプチドはシナプス可塑性を抑制すると考えられている。著者らは LTD 形成に必須であるタンパク質脱リン酸化酵素 PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on chromosome 10) を阻害(阻害剤:VO-OHpic)により、シナプス機能不全や認知機能障害を防ぐことを AD の細胞および動物モデル (アミロイドβ暴露細胞、APP^{swe}/PS1 マウス) を用いて明らかにした。一方、PTEN を過剰発現するトランスジェニックマウス (PTEN^{tg}マウス、PTEN の発現量は野生型と比較して約 2 倍) はアミロイドβ暴露と同様のシナプス機能障害を呈した。このことは、PTEN がアミロイドβシグナルの下流であることを示唆している。また、アミロイドβ暴露により PDZ モチーフ依存的に PTEN がポストシナプスにリクルートされることが明らかになった。PDZ を欠損した PTEN を発現するノックインマウス (PTEN^{ΔPDZ}マウス)、および PTEN の PDZ の阻害ペプチド (PDZ モチーフを含むペプチドで PTEN と他のタンパク質の結合を阻害する) を用いた実験から、PDZ モチーフがアミロイドβ暴露により惹起されるシナプス機能障害や認知機能障害に不可欠であることが明らかとなった。本研究により、これアミロイドβによるシナプス機能障害の分子メカニズムの一端が明らかとなり、PTEN が AD の新たな治療ターゲットと成りうることが示唆された。