

— 総説 —

Reelin-Dab1 シグナルのアルツハイマー病発症抑制機能

勝山 裕¹⁾, 遠山 育夫²⁾

1) 滋賀医科大学解剖学講座神経形態学部門

2) 滋賀医科大学神経難病研究センター神経診断治療学部門

Possible function of Reelin-Dab1 signal to mitigate Alzheimer's disease

Yu KATSUYAMA¹⁾, and Ikuo TOOYAMA²⁾

1) Department of Developmental Neuroscience, Shiga University of Medical Science

2) Department of Diagnostics and Therapeutics for Brain Diseases, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

Abstract Accumulation of amyloid- β peptides ($A\beta$) proteolytically produced from amyloid precursor protein is the strong candidate of pathological cause of Alzheimer's disease (AD). Recent studies suggest that soluble $A\beta$ including oligomers affect synaptic function of neurons in AD pathogenesis. Although Reelin-Dab1 signal has been well studied in the context of brain morphogenesis during development, its involvement in psychiatric diseases was recently suggested from human genome studies as well as animal and biochemical experimental studies. Especially, it has been reported that the molecules of Reelin-Dab1 signal are involved in AD pathogenesis. Here, we review these studies and discuss Reelin-Dab1 signal as a possible therapeutic target of AD.

Keyword Reelin-Dab1 signal, Alzheimer's disease, amyloid peptide β , aging, model mouse

はじめに

アルツハイマー病(AD)は認知症の中で患者数ももっとも多く、有効な診断方法や治療法の開発と改良が期待される。ADは進行性に認知機能が低下し、最終的には、大脳皮質などでの広範な神経細胞死を引き起こす神経変性疾患である。2010年には世界で3650万人の患者がいるとされている^[1]。AD患者脳では神経病理学的所見として老人斑と神経原線維(NFT)変化が観察される^[2,3]。老人斑の主成分は、高度に凝集したアミロイド β ペプチド($A\beta$)であり、NFTの主成分は、凝集したリン酸化 tau タンパク質である。分子遺伝学的研究から、 $A\beta$ の脳内産生が増加するとADが発症することが分かっているが、AD発症に至る $A\beta$ の作用機序についてはいくつかの仮説がある^[4,5]。初期の研究では老人斑やNFTが神経変性を起こし、脳の認知機能の低

下を招くとされていたが、このような病理学的所見とAD症状との間には矛盾が指摘されてきた^[6,7]。 $A\beta$ が神経細胞に対してもつ機能について多くの研究が行われ、 $A\beta$ 分子の凝集・沈着を起こす前の可溶性 $A\beta$ オリゴマーが、ニューロン機能に対して影響を与えることが明らかになった。近年では、可溶性 $A\beta$ オリゴマーが、AD発症機構に関わっている可能性が多く支持されている^[8,9]。

近年、マウスを用いた実験によって Reelin-Dab1 シグナルが老化によるADの発症を抑える内在的機能をもっていることが我々を含む多数の研究グループから報告されている。本総説では、Reelin-Dab1 シグナルとAD発症分子機構の相互作用について述べ、Reelin-Dab1 シグナルがADの治療法の開発につながる可能性を考察する。

Received: January 10, 2017. Accepted: February 27, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部解剖学講座神経形態学部門 勝山 裕

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 kats@belle.shiga-med.ac.jp

ADの発症へのA β の関与

A β は膜貫通型タンパク質 APP (amyloid precursor protein)が β -および γ -セクレターゼによる分解を受けて生じるペプチドである^[18,19]. A β の神経細胞への沈着と, tau タンパク質のリン酸化の関連はまだよく分かっていないが, tau のリン酸化を担う酵素のひとつとして, GSK-3 β が指摘されている^[20-23]. A β 蓄積などの病理所見と AD との関係にはいまだ議論があるが, A β ペプチド, tau, GSK3 β が AD の発症機構に関わっていることは AD 患者の脳の解析やモデル動物の実験などによって極めて多くの証拠がある.

A β に関して AD 研究の初期には蓄積した A β 凝集体の毒性による神経変性が原因と考えられていたが, A β がニューロン機能において様々な働きを持つことが示され, 近年では病理学的手法で確認できる現象以外の A β の作用機序で AD 発症に関わる可能性が示されている. APP 強制発現マウスではアミロイド斑が生じる前にシナプス終末の減少が観察された^[24]. 実際, A β 凝集体にはオリゴマーと呼ばれる可溶性分画があり, AD 患者で A β の含有量とシナプス減少に相関があることが報告されている^[25]. また, この実験結果は, 実際 AD 患者で老人斑の数よりも A β 含有量が発症との関連性を示すという報告と一致する^[26]. 可溶性の A β オリゴマーが PSD95 と隣接して後シナプスに存在することから, A β オリゴマーがシナプス機能を障害することが示唆された^[27]. この観察を支持する実験結果として, 皮質ニューロンの培養液に A β を添加すると NMDA 受容体のシナプス後膜への発現が低下することや^[28], AMPA 受容体のエンドサイトシスによる取り込みが A β によって促進されることが実験的に示されている^[29].

Reelin-Dab1 シグナル経路

小脳性運動失調(reeling gait)の表現型によって見出された自然発症変異マウス *reeler* は脳に形態異常を持つ変異モデルとして小脳や大脳皮質の発生機序の解明のために, 長く組織学的, 実験発生学的な研究が行われてきた^[34]. *reeler* 変異の原因遺伝子は2つの研究グループによって, ほぼ同時期にクローニングされ *Reelin* と命名された^[35,36]. *Reelin* は巨大な細胞外糖タンパク質をコードする遺伝子である. またトランスジェニックマウスの作成時に偶然に *Dab1* 遺伝子に外来 DNA 配列が挿入されて機能欠損が起こった変異マウスが得られた. この *yotari/scrambler* と命名された *Reelin* 欠損マウス同様の小脳性運動失調変異は *reeler* 様の大脳皮質形態異常を示した^[37]. さらに詳細な組織学的比較を行った結果においても, *reeler* と *yotari/scrambler* は区別がつかない脳形態異常をもつことがわかった^[38]. よって *Reelin* と *Dab1* は直線状に1つのシグナル伝達経路で働く分子であることと, *Reelin-Dab1* シグナルは哺乳類の大脳皮質発生に重要な分子機構であることが示された. *Reelin* の受容体は

Lrp8(ApoER2)と Vldlr であり, *Reelin* が細胞外でこれら受容体に結合すると, 細胞内では Src ファミリーキナーゼ(SFK)によって *Dab1* がリン酸化される. *Dab1* はスカフォールド(足場)タンパク質であり自身は酵素活性を持たないが, *Dab1* のリン酸化は SFK のリン酸化(活性化)を促進するので, これらの分子はポジティブなフィードバックループを作る(図1). また *Dab1* のリン酸化によってその下流では Lis1, PI3 キナーゼ, Crk, tau, Nck β , N-WASP など多くのタンパク質が機能制御を受けていることが報告されている^[34]. これらのタンパク質はアクチン線維や微小管の働きに影響を与えることから, *Reelin-Dab1* シグナルが脳の発生過程で幹細胞から新規に生じたニューロンが放射線維にそって移動するための細胞骨格の変化などを起こさせると考えられている^[39].

Reelin-Dab1 シグナルは記憶学習に関与する

脳の発生過程では *Reelin* は Cajal-Retzius 細胞や Cajal-Retzius 類似細胞, 小脳顆粒細胞などに発現しており^[34], 脳形態形成を制御しているが, 成体の脳では, GABA 作動性介在ニューロンに強く発現するようになる. 介在ニューロンが発現する *Reelin* は興奮性ニューロンに発現する受容体に結合すると, ここでも *Dab1* リン酸化を介して SFK を活性化する. SFK は NMDA 受容体のサブユニット NR2 のリン酸化によって活性を強化することが報告されており^[40,41], *Reelin* シグナルが SFK を経由して NMDA 受容体の制御に関わっていると考えられる. 実際に, *reeler* マウスの海馬では LTP が低下しており^[42], 逆に海馬スライス培養に *Reelin* タンパク質を添加すると LTP は増強する^[43]. つまり *Reelin* は成体脳ではシナプス機能を制御していることが示唆されている. しかし, *Reelin* 欠損変異では小脳性運動失調が顕著なため, この変異マウスを用いて *Reelin* のシナプスでの働きが動物の行動や記憶にどのような影響を与えるか確かめることは不可能であった.

最初のヒントは Lrp8 のエクソン 19 のみを欠損した変異マウス(Lrp8 Δ 19)から得られた^[44]. Lrp8 は免疫沈降法で PSD95 との結合が示されるが, Lrp8 Δ 19 タンパク質は PSD95 に結合できない. PSD95 は後シナプスでの正常な NMDA 受容体の局在に必須である. このマウスで, Vldlr 遺伝子欠損の二重変異は脳の形態には明らかかな異常は見出せないが, 海馬における LTP が顕著に低下する. 恐怖条件付け試験では恐怖刺激に関連させた合図に対する記憶には顕著な影響はみられないものの, 文脈依存的な記憶は大きく低下した^[44]. よって Lrp8 が海馬による LTP 依存的記憶学習に必要な分子であることが示されたが, Lrp8 は ApoE 受容体と呼ばれるように *Reelin* シグナルのみで働く分子ではないため, *Reelin-Dab1* シグナルが NMDA 受容体機能に影響を与えるかどうかの証明は, この実験のみでは不十分であるが, *Reelin* 欠損変異の海馬スライスで LTP が低下していることが示されている^[42]. NMDA による

EPSC の増加が Reelin タンパク質の添加によってさらに増強されること^[44]は、生体内でも Reelin が Lrp8/PSD95 複合体を介して NMDA 受容体に影響を与えていることを示唆している。一方で、のちに Lrp8 と Vldlr のいずれかのみを欠損した場合にも軽微な脳の形態異常が生じることが報告され^[45]、Lrp8 Δ 19 マウスによる解析は Reelin-Dab1 シグナルの成体脳でのシナプス機能に関与した記憶における役割について十分な証明とはいえなくなった。

Reelin-Dab1 シグナルの低下は老化に伴い記憶低下の表現型を示す

我々は脳皮質のみで *Dab1* を欠損する遺伝子改変 (*Dab1* cKO) マウスを作成した^[46]。*Dab1* cKO マウスは小脳が全く正常なため、我々が解析した限り、運動機能には全く異常はみられなかった。ホモの *Dab1* cKO では脳皮質の層構造が乱れているが、ヘテロ *Dab1* cKO では組織学的な観察によっては正常なマウスの脳と全く違いがみられなかった。恐怖条件づけ試験では Lrp8 Δ 19 マウス^[44]の行動実験の結果と同様に恐怖に関連させた合図の記憶(cue dependent)は正常であった。本研究で興味深いことは文脈依存的記憶に関して脳の形態異常がないヘテロ *Dab1* cKO で、若齢(生後 8 週間)では正常であったが、老齢になると正常(コントロール)マウスよりも低下する点である^[46]。同様に T 字迷路試験でも若齢ではヘテロ *Dab1* cKO と対照実験マウスとで差がないが、老齢になるとヘテロ *Dab1* cKO で顕著に記憶の低下がみられた。このことは、Reelin-Dab1 シグナルが低下することで、老化による記憶力の低下がより早く起こることを示唆している。

Lane-Donovan ら^[47]は成体になってからタモキシフェンの投与によって Reelin 欠損を誘導できるコンディショナルノックアウト(*Rln* cKO)マウスを作成した。生後 2 ヶ月でタモキシフェンをマウスに投与し Reelin 遺伝子の欠損を起こし、さらに 1 ヶ月後に海馬スライスを用いて LTP を記録すると、予想に反して、この *Rln* cKO では LTP が増強していた。このことは *reeler* マウスの海馬で LTP が低下していたことや、海馬スライス培養への Reelin タンパク質添加によって LTP が増強されるという過去の報告とは全く相いれないが、成体になってからの Reelin 欠損は Reelin-Dab1 シグナルに依存しない LTP 制御機構の亢進を誘導するのかも知れない^[47]。タモキシフェン投与開始から 3 ヶ月後のマウスではオープンフィールド試験によって不安情動が軽微に低下していることが示された。しかし、恐怖条件づけ試験と水迷路試験では記憶・学習について対照実験マウスとの違いはみられなかった。以上の結果から Reelin を成体になってから欠損しても脳形態にはなんら影響を与えず、行動においても軽微な情動への影響のみが観察され、ここまでの実験では GABA 作動性ニューロンで発現している Reelin がグルタミン酸作動性ニューロンの機能を通して記憶に影響を与えるかどう

かは明確にはならなかった。

Lane-Donovan ら^[47]は、アミロイド斑を形成しないタイプの A β 過剰発現トランスジェニックマウス(Tg2576)で、成体になってから Reelin を欠損させた。このマウスで A β の発現量が増加する生後 7 ヶ月で調べたところ、Reelin を欠損させても可溶性、不溶性の A β の含有量に変化はなかった。しかし、Reelin をタモキシフェン投与によって欠損させたトランスジェニックマウスでは、水迷路実験で顕著に記憶能力の低下がみられた。生後 7 ヶ月の Reelin 欠損マウスでは水迷路実験で記憶力の低下はみられなかったことから、A β の過剰発現と Reelin の欠損が同時に起こることで、記憶の低下が起こるといえる。つまり Reelin はアルツハイマー病でみられる A β の増加の効果を抑える脳の保護機能があるのではないかと考えられる。

AD 患者にみられる Reelin-Dab1 シグナル異常

AD では遺伝的要因が示唆されているが、多くの研究グループによってなされた genome-wide association studies(GWAS)で AD との関連が指摘される遺伝子には、Reelin シグナルに関わる REELIN そのものや *DAB1*, *APOE*, *tau* などが含まれている^[10-15]。

ゲノムデータの解析に加え、AD 患者の脳脊髄液で REELIN タンパク質 N 末側断片の糖修飾の異常が報告されている^[16,17,30]。いったん分泌された REELIN 全長タンパク質がエンドゾームに再び取り込まれて N 末側断片が作られることから、一部の AD 患者ではエンドゾームサイクリング機構になんらかの障害が起きている可能性が示唆されている^[31]。また、AD モデルマウスと AD 患者の前頭野、嗅内野、海馬で Reelin 発現の減少も報告されている^[32,33]。ニューロプラスターマ細胞の培養液への A β 添加による Reelin 発現の増加と Reelin タンパク質の糖修飾への変化が報告されており^[17]、過剰な A β による神経細胞機能の低下を補う Reelin 発現制御機構が存在する可能性が考えられる。これらの報告は Reelin 発現の変化と AD 発症機構になんらかの関係があることを示唆している。

Reelin-Dab1 シグナルは AD 関連分子と相互作用する

軸索伸長の実験系で Reelin が直接アミロイド前駆体タンパク質に結合することが報告されている^[48]。Reelin 欠損マウスと Vldlr/Lrp8 二重欠損マウスの生後 3 週齢の脳で tau の過剰なリン酸化が起きていることが報告されており、AD 発症に関連する tau と Reelin-Dab1 シグナルの関連が示唆されている^[41]。実際、Reelin が Vldlr/Lrp8 受容体に結合し Dab1 リン酸化が起きると、tau リン酸化酵素 GSK-3 β が抑制されていることが生化学的に示されている^[49]。また老化したラット[50]や AD モデルとされる APP/PS-1 トランスジェニックマウスにおいて、免疫組織学的に Reelin タンパク

質がアミロイド斑に検出されている^[51]. 合成タンパク質どうしを反応させた実験では, Reelin は A β (A β 42) 線維化を阻害する^[52]. ヒト脳でも Reelin と A β が結合していることが免疫沈降法で示されている^[53]. AD 患者脳では Dab1 リン酸化が低下しており, これは A β が Reelin の結合による Lrp8 のタンパク質分解を阻害することが原因と考えられる^[53]. 以上の研究結果は Reelin と A β が直接に結合し, Reelin の受容体 Vldlr/Lrp8 への作用が阻害されることで, Reelin-Dab1 シグナルと, その下流で制御されるグルタミン酸受容体タンパク質の発現制御が影響を受けていることを示唆している. 先に述べた研究にとって示されている, これら分子のシナプス伝達における相互作用と AD の症状との関係について図 1 に模式的に示した. このような A β の働きは, 神経変性などの不可逆な脳への影響を与える以前に, AD 発症機構の分子機序として, Reelin-Dab1 シグナルと関連してシナプス機能を障害していることを強く示唆している. この仮説が正しければ, Reelin-Dab1 シグナルやその下流で働くシグナル分子の薬理的な制御によって AD 発症を抑えることができる可能性がある.

今後は実際に Reelin タンパク質の投与や, その他の手段による Reelin-Dab1 シグナルの強化が AD の発症を抑えたり, 遅延する効果を持つかを, まずモデル動物や高齢動物を用いた実験によって実際に確認する必要がある. 期待される結果が得られた場合に, このシ

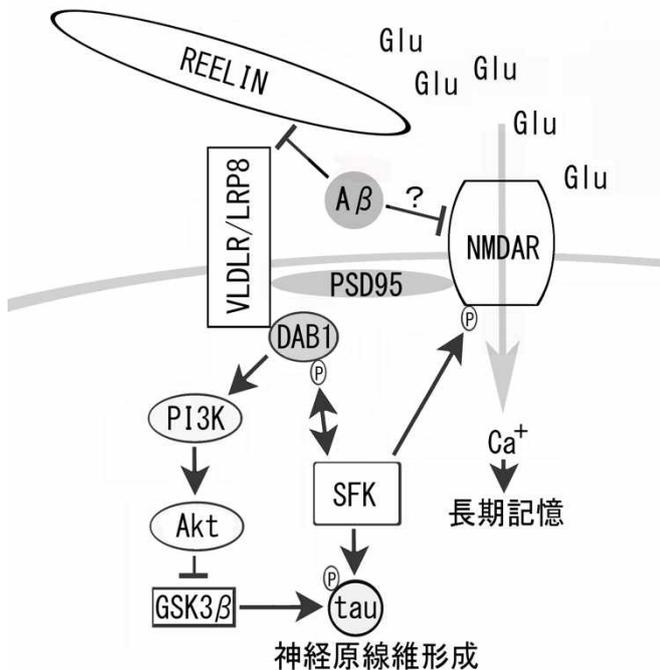


図 1. 神経細胞における Reelin-Dab1 シグナルと A β の相互作用がアルツハイマー病の症状へ与える影響の模式図

Glu: グルタミン酸

NMDAR : NMDA 型グルタミン酸受容体

P: リン酸基

SFK:Src ファミリーキナーゼ

グナルの活性化をもっとも効率良く起こし, AD 発症に影響を与える臨床応用可能な方法の開発, 例えば Reelin-Dab1 シグナルを活性化する薬の開発が期待される. Reelin-Dab1 シグナル欠損マウスにおいて, 顕著な異常は胚期における脳形態形成であり, これまでの研究からは成人になってから Reelin-Dab1 シグナル活性を増幅したとしても副作用が起こる可能性は低いと考えられる. 以上のことから, Reelin-Dab1 シグナルは今後の AD 治療法の研究において優れたターゲット分子機構ということができる.

文献

- [1] Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*, 4:40, 2012
- [2] Price DL, Whitehouse PJ, Struble RG. Cellular pathology in Alzheimer's and Parkinson's diseases *Trends in Neurosci*, 9:29-33, 1986
- [3] Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 80:1347-1358, 2013
- [4] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120:885-890, 1984.
- [5] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297:353-356, 2002
- [6] Zaks KR, Ashe KH. 'Too much good news' - are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? *Trends in Neurosci*, 33:381-389, 2010
- [7] Huang Y, Mucke L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies *Cell*, 148:1204-1222, 2012
- [8] Hefti F, Goure WF, Jerecic J, Iverson KS, Walicke PA, Krafft GA. The case for soluble A β oligomers as a drug target in Alzheimer's disease. *Trends in Pharm Sci*, 34:261-266, 2013
- [9] Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82:756-771, 2014
- [10] Kramer PL, Xu H, Woltjer RL, Westaway SK, Clark D, Erten-Lyons D, Kaye JA, Welsh-Bohmer KA, Troncoso JC, Markesbery WR, Petersen RC, Turner RS, Kukull WA, Bennett DA, Galasko D, Morris JC, Ott J. Alzheimer disease pathology in cognitively healthy elderly: a genome-wide study. *Neurobiol Aging*, 32:2113-2122, 2011
- [11] Kamboh, MI, Barmada, MM, Demirci, FY, Minster, RL, Carrasquillo, MM, Pankratz, VS, Younkin, SG, Saykin, AJ, Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease *Mol Psychiatry*, 17:1340-1346, 2012.
- [12] Ramanan VK, Saykin AJ. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *Am J Neurodegener Dis*, 2:145-175, 2013.
- [13] Seripa D, Matera MG, Franceschi M, Daniele A, Bizzarro A, Rinaldi M, Panza F, Fazio VM, Gravina C, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Masullo C, Pilotto A. The RELN locus in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 14:335-344, 2008
- [14] Escott-Price V, Bellenguez C, Wang LS, Choi SH, Harold D, Jones L, Holmans P, Gerrish A, Vedernikov

- A, Richards A, DeStefano AL, Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Naj AC, Sims R, Jun G, Bis JC, Beecham GW, Grenier-Boley B, Russo G, Thornton-Wells TA, Denning N, Smith AV, Chouraki V, Thomas C, Ikram MA, Zelenika D, Vardarajan BN, Kamatani Y, Lin CF, Schmidt H, Kunkle B, Dunstan ML, Vronskaya M; United Kingdom Brain Expression Consortium, Johnson AD, Ruiz A, Bihoreau MT, Reitz C, Pasquier F, Hollingworth P, Hanon O, Fitzpatrick AL, Buxbaum JD, Campion D, Crane PK, Baldwin C, Becker T, Gudnason V, Cruchaga C, Craig D, Amin N, Berr C, Lopez OL, De Jager PL, Deramecourt V, Johnston JA, Evans D, Lovestone S, Letenneur L, Hernández I, Rubinsztein DC, Eiriksdottir G, Sleegers K, Goate AM, Fiévet N, Huentelman MJ, Gill M, Brown K, Kamboh MI, Keller L, Barberger-Gateau P, McGuinness B, Larson EB, Myers AJ, Dufouil C, Todd S, Wallon D, Love S, Rogaeva E, Gallacher J, George-Hyslop PS, Clarimon J, Lleó A, Bayer A, Tsuang DW, Yu L, Tsolaki M, Bossù P, Spalletta G, Proitsi P, Collinge J, Sorbi S, Garcia FS, Fox NC, Hardy J, Naranjo MC, Bosco P, Clarke R, Brayne C, Galimberti D, Scarpini E, Bonuccelli U, Mancuso M, Siciliano G, Moebus S, Mecocci P, Zompo MD, Maier W, Hampel H, Pilotto A, Frank-García A, Panza F, Solfrizzi V, Caffarra P, Nacmias B, Perry W, Mayhaus M, Lannfelt L, Hakonarson H, Pichler S, Carrasquillo MM, Ingelsson M, Beekly D, Alvarez V, Zou F, Valladares O, Younkin SG, Coto E, Hamilton-Nelson KL, Gu W, Razquin C, Pastor P, Mateo I, Owen MJ, Faber KM, Jonsson PV, Combarros O, O'Donovan MC, Cantwell LB, Soininen H, Blacker D, Mead S, Mosley TH Jr, Bennett DA, Harris TB, Fratiglioni L, Holmes C, de Bruijn RF, Passmore P, Montine TJ, Bettens K, Rotter JJ, Brice A, Morgan K, Foroud TM, Kukull WA, Hannequin D, Powell JF, Nalls MA, Ritchie K, Lunetta KL, Kauwe JS, Boerwinkle E, Riemenschneider M, Boada M, Hiltunen M, Martin ER, Schmidt R, Rujescu D, Dartigues JF, Mayeux R, Tzourio C, Hofman A, Nöthen MM, Graff C, Psaty BM, Haines JL, Lathrop M, Pericak-Vance MA, Launer LJ, Van Broeckhoven C, Farrer LA, van Duijn CM, Ramirez A, Seshadri S, Schellenberg GD, Amouyel P, Williams J; Cardiovascular Health Study (CHS) 2014. Gene-wide analysis detects two new susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(6):e94661, 2014
- [15] Jun G, Ibrahim-Verbaas CA, Vronskaya M, Lambert JC, Chung J, Naj AC, Kunkle BW, Wang LiSan, Bis JC, Bellenguez C, Harold D, Lunetta KL, Destefano AL, Grenier-Boley B, Sims R, Morgan K. A novel Alzheimer disease locus located near the gene encoding tau protein. *Mol Psychiatry*, 21:108-117, 2015
- [16] Saez-Valero J, Costell M, Sjogren M, Andreasen N, Blennow K, Luque JM. Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 72:132-136, 2003
- [17] Botella-Lopez A, Cuchillo-Ibanez I, Cotrufo T, Mok SS, Li QX, Barquero MS, Dierssen M, Soriano E, Saez-Valero J. Beta-amyloid controls altered Reelin expression and processing in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 37:682-691, 2010
- [18] Estus S, Golde TE, Kunishita T, Blades D, Lowery D, Eisen M, Usiak M, Qu XM, Tabira T, Greenberg BD, Younkin SG. Potentially amyloidogenic, carboxyl-terminal derivatives of the amyloid protein precursor. *Science*, 255:726-728, 1992
- [19] Haass C, Koo EH, Mellon A, Hung AY, Selkoe DJ. Targeting of cell-surface beta-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature*, 357:500-503, 1992
- [20] Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett*, 453:260-264, 1999
- [21] Takashima A, Noguchi K, Sato K, Hoshino T, Imahori K. Tau protein kinase I is essential for amyloid beta-protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci*, 90:7789-7793, 1993
- [22] Ishiguro K, Shiratsuchi A, Sato S, Omori A, Arioka M, Kobayashi S, Uchida T, Imahori K. Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS Lett*, 325:167-172, 1993
- [23] Lovestone S, Reynolds CH, Latimer D, Davis DR, Anderson BH, Gallo JM, Hanger D, Mulot S, Marquardt B, Stabel S, Woodgett JR, Miller CCJ. Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells. *Curr Biol*, 4:1077-1086, 1994
- [24] Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotox. *J Neurosci*, 20:4050-4058, 2000
- [25] Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 155:853-862, 1999
- [26] Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*. 283:1571-1577, 2000
- [27] Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, Lambert MP, Velasco PT, Bigio EH, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci*, 24:10191-10200, 2004
- [28] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci*, 8:1051-1058, 2005
- [29] Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, Malinow R. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 52:831-843, 2006
- [30] Botella-Lopez A, Burgaya F, Gavin R, Garcia-Ayllon MS, Gomez-Tortosa E, Pena-Casanova J, Urena JM, Del Rio JA, Blesa R, Soriano E, Saez-Valero J. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 103:5573-5578, 2006
- [31] Hibi T, Hattori M. The N-terminal fragment of Reelin is generated after endocytosis and released through the pathway regulated by Rab11. *FEBS Lett*, 583:1299-1303, 2009
- [32] Chin J, Massaro CM, Palop JJ, Thwin MT, Yu GQ, Bien-Ly N, Bender A, Mucke L. Reelin depletion in the entorhinal cortex of human amyloid precursor protein transgenic mice and humans with Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 27:2727-2733, 2007
- [33] Herring A, Donath A, Steiner KM, Widera MP, Hamzehian S, Kanakis D, Kolble K, ElAli A, Hermann DM, Paulus W, Keyvani K. Reelin depletion is an early phenomenon of Alzheimer's pathology. *J Alzheimers Dis*, 30:963-979, 2012

- [34] Katsuyama Y, Terashima T. Developmental anatomy of reeler mutant mouse. *Dev Growth Differ*, 51:271-286, 2009
- [35] D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*, 374:719-723, 1995
- [36] Hirotsune S, Takahara T, Sasaki N, Hirose K, Yoshiki A, Ohashi T, Kusakabe M, Murakami Y, Muramatsu M, Watanabe S, Nakao K, Katsuki M, Hayashizaki Y. The reeler gene encodes a protein with an EGF-like motif expressed by pioneer neurons. *Nat Genet*, 10:77-83, 1995
- [37] Sheldon M, Rice DS, D'Arcangelo G, Yoneshima H, Nakajima K, Mikoshiba K, Howell BW, Cooper JA, Goldowitz D, Curran T. Scrambler and yotari disrupt the disabled gene and produce a reeler-like phenotype in mice. *Nature*, 389:730-733, 1997
- [38] Yamamoto T, Setsu T, Okuyama-Yamamoto A, Terashima T. Histological study in the brain of the reelin/Dab1-compound mutant mouse. *Anat Sci Int*, 84:200-209, 2009
- [39] Sekine K, Kubo K, Nakajima K. How does Reelin control neuronal migration and layer formation in the developing mammalian neocortex? *Neurosci Res*, 86:50-58, 2014
- [40] Salter MW, Kalia LV. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. *Nature Reviews Neurosci*, 5:317-328, 2004
- [41] Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell BW, Goffinet A, Mumby MC, Cooper JA, Herz J. Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron*, 24:481-489, 1999
- [42] Ishida A, Shimazaki K, Terashima T, Kawai N. An electrophysiological and immunohistochemical study of the hippocampus of the reeler mutant mouse. *Brain Res*, 662:60-68, 1994
- [43] Weeber EJ, Beffert U, Jones C, Christian JM, Forster E, Sweatt JD, Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem*, 277:39944-39952, 2002
- [44] Beffert U, Weeber EJ, Durudas A, Qiu S, Masiulis I, Sweatt JD, Li WP, Adelman G, Frotscher M, Hammer RE, Herz J. Modulation of synaptic plasticity and memory by Reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2. *Neuron*, 47:567-579, 2005
- [45] Hack I, Hellwig S, Junghans D, Brunne B, Bock HH, Zhao S, Frotscher M. Divergent roles of ApoER2 and Vldlr in the migration of cortical neurons. *Development*. 134:3883-3891, 2007
- [46] Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y. Dorsal forebrain-specific deficiency of Reelin-Dab1 signal causes behavioral abnormalities related to psychiatric disorders. *Cereb Cortex*, pii: bhv334, in press.
- [47] Lane-Donovan C, Philips GT, Wasser CR, Durakoglugil MS, Masiulis I, Upadhaya A, Pohlkamp T, Coskun C, Kotti T, Steller L, Hammer RE, Frotscher M, Bock HH, Herz J. Reelin protects against amyloid β toxicity in vivo. *Sci Signal*, 8(384):ra67, 2015
- [48] Hoe HS, Lee KJ, Carney RS, Lee J, Markova A, Lee JY, Howell BW, Hyman BT, Pak DT, Bu G, Rebeck GW. Interaction of reelin with amyloid precursor protein promotes neurite outgrowth. *J Neurosci*, 29:7459-7473, 2009
- [49] Beffert U, Morfini G, Bock HH, Reyna H, Brady ST, Herz J. Reelin-mediated signalling locally regulates protein kinase B/Akt and glycogen synthase kinase 3 β . *J Biol Chem*, 277:49958-49964, 2002
- [50] Knuesel I, Nyffeler M, Mormede C, Muhia M, Meyer U, Pietropaolo S, Yee BK, Pryce CR, LaFerla FM, Marighetto A, Feldon J. Age-related accumulation of Reelin in amyloid-like deposits. *Neurobiol Aging*, 30:697-716, 2009
- [51] Wirths O, Multhaup G, Czech C, Blanchard V, Tremp G, Pradier L, Beyreuther K, Bayer TA. Reelin in plaques of beta-amyloid precursor protein and presenilin-1 double-transgenic mice. *Neurosci Lett*, 316:145-148, 2001
- [52] Pujadas L, Rossi D, Andrés R, Teixeira CM, Serra-Vidal B, Parcerisas A, Maldonado R, Giralt E, Carulla N, Soriano E. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 5:3443, 2014
- [53] Cuchillo-Ibañez I, Mata-Balaguer T, Balmaceda V, Arranz JJ, Nimpf J, Sáez-Valero J. The β -amyloid peptide compromises Reelin signaling in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 6:31646, 2016.

和文抄録

アルツハイマー病にはアミロイド前駆体タンパク質の分解によって生じる β -アロイドペプチド($A\beta$)が関与していると考えられている。近年では加齢にともなう $A\beta$ 増加の脳機能への作用機序として、可溶性 $A\beta$ オリゴマーがシナプス機能に影響を与えている可能性が強く指摘されている。一方、Reelin-Dab1シグナルは脳の形態形成に関わる因子として同定され研究が行われてきたが、ヒトのゲノム解析や動物実験の結果はヒト精神疾患に関与している可能性が極めて高いことを示唆する。特に近年アルツハイマー病との関連を示す研究が多く報告され、それを裏付ける動物実験や生化学的実験結果が得られている。本総説では、それらを紹介するとともに、アルツハイマー病の治療法、診断法の開発のためにReelin-Dab1シグナルがターゲットとなりうる可能性について考察する。

キーワード: Reelin-Dab1シグナル, アルツハイマー病, アミロイドペプチド β , 加齢, モデルマウス