

謝経路が二通り知られている (図2)。A $\beta$ 産生経路においては、まず $\beta$ セクレターゼ (BACE1) によってAPPが切断され、N末端側から細胞外断片sAPP $\beta$ が分泌される。さらに、膜に残った断片C99が $\gamma$ セクレターゼによって切断を受け、A $\beta$ が産生される。一方、非A $\beta$ 産生経路では、 $\alpha$ セクレターゼ (ADAM) によるシェディングを受けるが、 $\alpha$ セクレターゼによる切断部位は、 $\beta$ セクレターゼよりも16アミノ酸残基だけC末端側にずれている。A $\beta$ 領域内で $\alpha$ セクレターゼの切断が起こるため、続く $\gamma$ セクレターゼによる切断後もA $\beta$ が産生されないことになる。APPのプロセシングに關与する $\alpha$ セクレターゼは、ADAM9やADAM10、ADAM17がその活性を担っているものと考えられている<sup>11)</sup>。最近、当研究室のTanabeらによって、ADAM19にも $\alpha$ セクレターゼ活性のあることが示唆された<sup>12)</sup>。アルツハイマー病のモデルマウスに、ADAM10を過剰発現させると、マウス脳内の老人斑が減少し学習障害が改善したという報告<sup>13)</sup>が知られ、アルツハイマー病の発症に対抗するいくつかのADAMの機能に注目が集まっている。

### 3. その他の病態

これまでに、ADAM33の一塩基多型 (SNPs) と喘息との関連が明らかになっている<sup>14)</sup>。ADAM33は、発現部位が炎症細胞よりも平滑筋に多く発現が見られ、喘息発症における機能 (シェディング基質) はまだよく分かっていない。また、ADAM近縁蛋白質であり、膜貫通領域のかわりにトロンボスポンジン繰り返し配列を有すADAMTS13は、血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子である事が知られている<sup>15)</sup>。血小板を接着させるフォンウィルブランド因子 (VWF) のADAMTS13による切断が起らなくなるとVWFの巨大凝集体が血液中に蓄積し、血栓となる発症機構が明らかとなっている。

## ▶ おわりに

以上、簡単にではあるがADAMをめぐる情報伝達関連の知見を紹介した。ADAMの基質についての情報は膨れ上がってきているが、実際に生体内でどの時

期に、どこでその切断がなされているかについては未知の部分が多い。ADAMによるシェディングの生理機能、そして病態における役割を解明することが、今後の課題である。

### 参考文献

- 1) Yang PK, et al : The ADAMs Family: Coordinators of nervous system development, plasticity and repair. *Progress in Neurobiol* **79** : 73-94, 2006.
- 2) Edwards DR, et al : The ADAM metallo proteinases. *Mol. Aspects Med* **29** : 258-289, 2008.
- 3) Hooper NM, Lendeckel U : The ADAM family of protease. published by Springer, 2005.
- 4) Nakamura T, et al : ADAM family protein Mde10 is essential for development of spore envelopes in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Eukaryotic Cell* **3** : 27-39, 2004.
- 5) Huovila, et al : Shedding light on ADAM metalloproteinases. *Trends Biochem Sci* **30** : 413-422, 2005.
- 6) Alfandri D, et al : Xenopus ADAM13 is a metallo protease required for cranial neural crest-cell migration. *Curr Biol* **11** : 918-930, 2001.
- 7) Brobel CP : ADAMs: Key components in EGFR signaling and development. *Nat Rev Mol Cell Bio* **6** : 32-43, 2005.
- 8) Zhang Q, et al : Phosphorylation of TNF- $\alpha$  converting enzyme by gastrin-releasing peptide induces amphiregulin release and EGF receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* **103** : 6901-6906, 2006.
- 9) Murphy G : The ADAMs: signaling scissors in the tumor microenvironment. *Nat Rev Cancer* **8** : 929-941, 2008.
- 10) Dyczynska E, et al : Breast cancer-associated mutations in metalloprotease disintegrin ADAM12 interfere with intracellular trafficking and processing of protein. *Int J Cancer* **122** : 2634-2640, 2008.
- 11) Asai M, et al : Putative function of ADAM9, ADAM10, ADAM17 as APP  $\alpha$ -secretase. *Biochem. Biophys. Res Commun* **301** : 231-235, 2003.
- 12) Tanabe C, et al : ADAM19 is tightly associated with constitutive Alzheimer's disease APP  $\alpha$ -secretase in A172 cells. *Biochem Biophys Res Commun* **352** : 111-117, 2006.
- 13) Postina R, et al : A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* **113** : 1384-1387, 2004.
- 14) Van Eerdewegh P, et al : Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* **418** : 426-430, 2004.
- 15) LEVY GG, et al : Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **413** : 488-494, 2001.

