
昆明动物所在阿尔茨海默病研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15521.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

阿尔茨海默病（AD），俗称老年痴呆，是发生在老年期的一种最常见的神经退行性疾病，主要的临床表现为认知和记忆功能逐渐丧失。AD的发病率随着年龄增长而显著增加。随着人口老龄化进程的加剧，全世界AD患者数量目前正在急剧增长。我国是世界上老年人口最多的国家，有着数量最多的AD患者，社会经济负担日趋沉重。探索有效的AD预防、控制和干预方法，直接关系到我国人民健康，关系老龄人口生活质量。AD有效干预手段有赖于人们对于其病理生物学机制的认识和理解。

遗传因素是AD最重要的风险因子之

一。流行病学数据显示，AD的遗传力

高达79%。前人发现APP、PSEN1和PSEN2

是早发家族型AD的致病基因；然而，只有不到5%的患者是由于这些致病基因的突变导致。对绝大部分患者，尤其是晚发性散发病例而言，存在大量的遗传易感基因有待发现。近期的大规模全基因组关联分析在欧洲人群中发现了大量的与晚发性散发型AD遗传风险相关的常见遗传变异位点，对AD遗传机制的解析提供了很多新思路。然而，领域中有许多问题尚未解决，例如：已鉴定的AD遗传风险相关的常见遗传变异位点多位于功能未知的非编码区，从统计学相关到功能基因鉴定、机制解析还有很长的路要走；已鉴定的遗传因子主要基于欧洲人群的研究，由于疾病的复杂性与人群遗传背景的异质性，欧洲以外人群的AD遗传因子还没有得到系统深入的研究。目前，针对我国AD群体的系统遗传分析工作，与我国巨大的AD受累人口极不相称。近期，中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚团队联合多家医院，针对我国AD群体开展了较为系统的遗传分析工作，并取得了系列进展。如发现补体因子C7

基因稀有的错义突变rs3792646能显著提高我国人群AD发病风险；线粒体复合物IV相关基因的遗传变异，通过调控相应基因的表达水平而影响AD病理变化；基于AD病理组织基因表达数据整合分析，搭建了AD数据库AlzData (www.alzdata.org)。

在近期的工作中，该团队运用遗传学手段，结合全基因组测序与全外显子组测序，发现乙酰转移酶ACAA1

基因的稀有错义突变rs117916664 (p.N299S) 可显著提高我国汉族人群早发性AD的发病风险。研究人员分别从分子、细胞和小鼠动物模型等多层次，对该突变开展了系统研究，发现p.N299S突变可降低ACAA1的酶活性。在细胞模型层面，ACAA1 p.N299S突变可使神经细胞溶酶体功能紊乱，影响突触功能蛋白的表达，并且该效应

与细胞中敲除ACAA1基因的效应相一致。在动物模型层面，ACAA1 p.N299S过表达可加速AD小

鼠模型的学习记忆功能的衰退，并加速A β 病理生理学特征以及海马区域神经元的丢失。进一步机制解析发现，ACAA1 p.N299S导致的A β 的沉积以及神经元功能的紊乱，是由于溶酶体功能缺陷导致的自噬受阻引起。由于ACAA1基因是长链脂肪酸代谢途径的最后一个代谢酶，该发现将AD的发生与脂类代谢紊乱予以关联。该工作不仅发现了我国AD患者的一个新的重要致病突变，还证实了自噬-溶酶体系统清除A β ，对于维持神经元功能非常重要，这为AD疾病机理的解析提供了基础数据，也为未来的AD药物研发提供了新的干预靶点。

该研究工作近期以A novel missense variant in ACAA1 contributes to early-onset Alzheimer ' s disease, impairs lysosomal function, and facilitates amyloid- β pathology and cognitive decline为题，发表在Signal Transduction and Targeted Therapy上。

该研究得到了国家自然科学基金委和中科院的资助。

[论文链接](#)

图1 ACAA1基因p.N299S突变可显著促进AD模型小鼠A β 病理生理学特征的进程

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发