

「アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発」

Development of a disease-modifying drug for Alzheimer disease through targeting preceding lipid alteration of neuronal membranes



柳澤 勝彦

国立長寿医療研究センター
認知症先進医療開発センター
センター長，医学博士

1980年新潟大学医学部医学科卒業。1986年米国国立衛生研究所客員研究員，1990年新潟大学脳研究所助手，1991年東京医科歯科大学医学部助手，1994年東京大学医学部助手，1995年国立長寿医療研究センター部長，2005年同研究所副所長，2010年より現職。

YANAGISAWA, Katsuhiko, MD, PhD

Director, Center for Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology

1980 Graduated from Niigata Medical School of Medicine. M.D. degree from Niigata University. 1990 Assistant Professor, Niigata University, 1991 Assistant Professor, Tokyo Medical and Dental University, 1994 Assistant Professor, University of Tokyo, 1995 Head, Department of Dementia Research National Institute for Longevity Sciences (NILS), 2005 Vice-Director, NILS, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), 2010 Director, Center for Advanced Medicine for Dementia, NCGG.

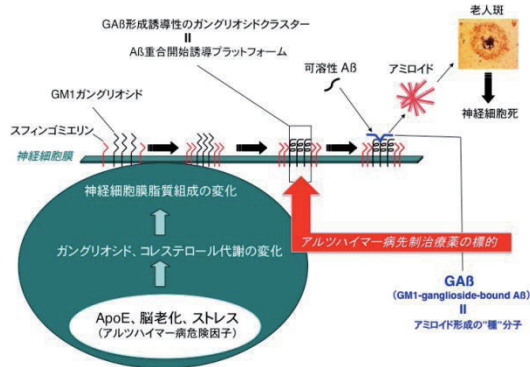
研究内容

アルツハイマー病 (AD) 発症を誘導する物質的な基盤はアミロイドβ蛋白質 (Aβ) の重合体と考えられている。しかしながら，本来は可溶性の Aβ が脳内で異常に重合を開始する分子過程の詳細についてはいまだ解明されていない。我々は多数の剖検脳を対象に行った研究において，Aβ は神経細胞膜を構成する糖脂質の一つであるガングリオシドに結合し，特異な分子構造を有する Aβ (ガングリオシド結合型 Aβ ;GAβ) となり，GAβ が可溶性 Aβ の異常重合を誘導，促進する seed として働いていることを様々な *in vitro* 及び *in vivo* の実験で示してきた。脳科学研究戦略推進プログラム課題 F においては，GAβ 形成の背景に神経細胞膜脂質の組成や分布の変化があるとの作業仮説の下に，AD 脳におけるアミロイド蓄積開始前の脳より調製した神経細胞膜を対象に，質量分析等の手法を用いて，その構成脂質の特性を明らかにする。解析においては，AD 発症の強力な遺伝要因であるアポリポ蛋白質 (Apo) E4 の発現に注目するとともに，Aβ 蓄積好発の大脳皮質領域と Aβ 蓄積回避の大脳皮質領域とを比較検討する。また，神経細胞

膜脂質に依存する GAβ 形成並びに Aβ 重合については，再構成膜を用いて原子間力顕微鏡によって評価する。GAβ 形成誘導性の神経細胞膜脂質の変動が確認された場合は，脳科学研究戦略推進プログラム期間中に，これを標的する AD 先制治療薬の開発へと展開したい。

Research works

Assembly and deposition of amyloid β-protein (Aβ) is an invariable feature of Alzheimer disease (AD); however, it remains to be clarified how soluble Aβ starts to assemble into fibrils or oligomers in AD brains. We previously identified a novel Aβ species, characterized by its tight binding to gangliosides (ganglioside-bound Aβ; GAβ), in a human brain that exhibited early pathological changes of AD. To date, the results of *in vitro* and *in vivo* studies of our group and other groups suggest that GAβ enhances the assembly of soluble Aβ by acting as a seed. In this project we aim to investigate the putative alterations in the lipid composition of neuronal membranes, which likely facilitate the formation of GAβ, finally leading to Aβ deposition as amyloid fibrils. We will prepare membrane samples from different regions of human cerebral cortices, paying attention to the tendency of Aβ deposition of each region. We also take account of the apolipoprotein E genotype of each individual. We will employ atomic force microscopy technique to determine the potency of the membrane samples to enhance Aβ assembly though induction of GAβ. It is hoped that a strategy for developing a disease-modifying drug for AD can be discussed through observations in this study.



図：神経細胞膜脂質組成の変化を基盤とする GAβ 形成 (想定)

Fig. Proposed scheme for the GAβ generation on neuronal membranes with altered lipid composition.