

課題 F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

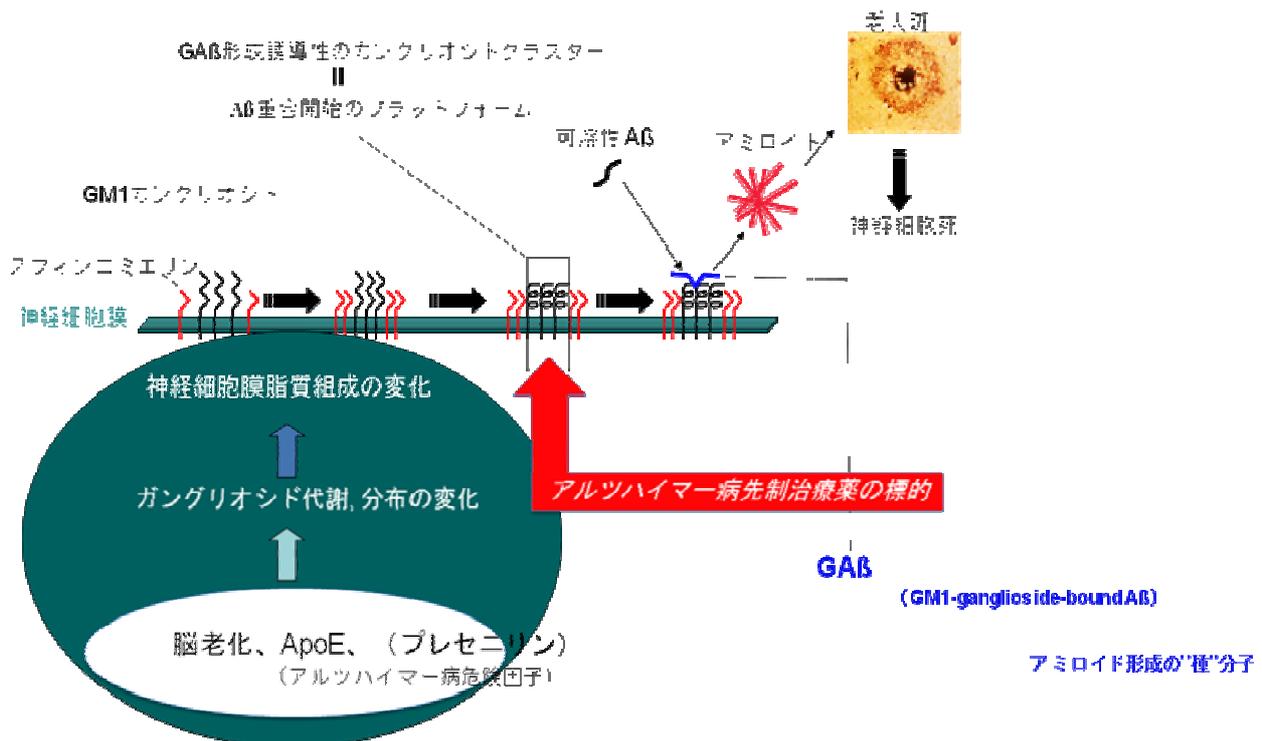
「アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発」

2) 所属機関名 / 氏名

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 柳澤 勝彦

3) 目的

アルツハイマー病(AD)脳においては神経細胞死を誘導する A β の重合体(アミロイドならびにオリゴマー)の脳内蓄積に先行して神経細胞膜上のマイクロドメインの脂質構成に変化が生じ、アミロイド β 蛋白質(A β)重合開始の基盤となる可能性が考えられる(for review: Yanagisawa, J Neurochem, 2011)。本研究は、AD 発症危険因子を有する剖検脳ならびにモデル動物脳を対象に、マイクロドメイン脂質構成の変化の詳細を明らかにし、その形成と A β 重合誘導を阻止する AD 先制治療薬の開発を目指し低分子化合物リードを獲得することを目的とする。



4) 概要

アミロイド蓄積前の脳より調整した神経細胞膜マイクロドメインを対象に、その脂質構成の変化を明らかにし、これを標的とする AD 先制治療薬の開発を目指す。解析の対象は AD 発症の強力な遺伝要因であるアポリポ蛋白質 E4 を発現するノックインマウス脳及びヒト剖検脳より単離した神経突起細胞膜より調製したマイクロドメインとし、質量分析法によるリピドーム解析等を行う。得られた結果をもとに、マイクロドメイン脂質構成の変化が A β 重合を誘導する基盤になり

うるか否を、再構成膜上での A β 重合の原子間力顕微鏡 (atomic force microscopy, AFM) による観察ならびに A β 重合に先行する A β 構造変化の超高磁場 NMR による評価で検証する。以上より、A β 重合誘導性のマイクロドメイン脂質構成が捕捉された場合は、それを標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発を目指し、病的機能を有するマイクロドメインの形成ないしはその A β 重合誘導能を阻止する低分子化合物の探索を行う。

5) 実施体制

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（治療薬探索研究部）を中心に、(1)ヒト剖検脳の評価・試料調製（東京都健康長寿医療センター 村山繁雄博士）、(2)マイクロドメイン上での A β 構造変化の NMR 解析（自然科学研究機構 加藤晃一教授）、(3)マイクロドメイン再構成膜上で A β 重合の AFM による評価（慶応大学 松原輝彦講師）において協力体制を構築し研究を遂行する。また平成 24 年度以降に実施予定の脂質構成・構造評価のための質量分析等に関しては、この領域をリードする国内の研究者を対象に共同研究先を検討中であり、近日中に決定する。

アルツハイマー病先制治療薬の開発

