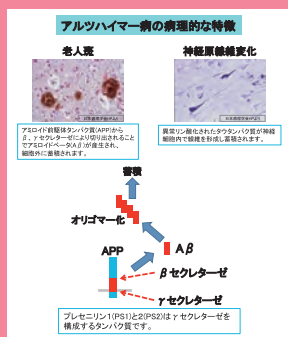


発症早期のアルツハイマー病脳における コア病態タンパク質とコア病態ネットワークの解明

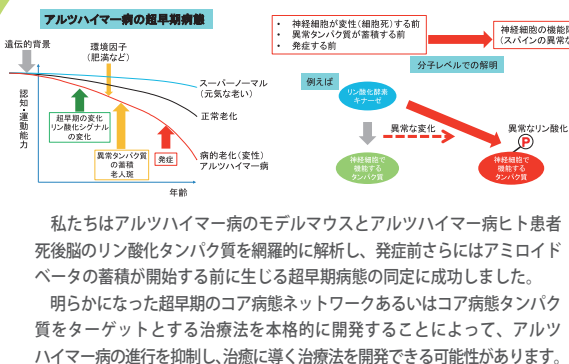
岡澤 均 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野

1. イントロダクション INTRODUCTION



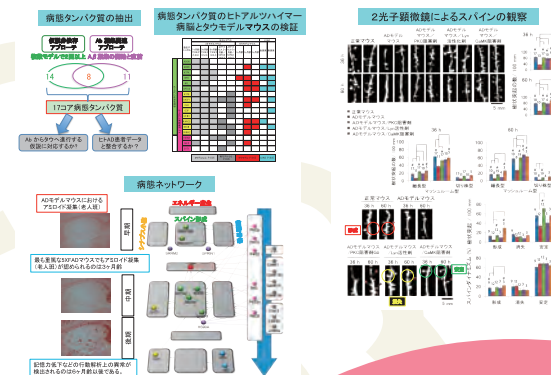
アルツハイマー病は認知症を起こす最も頻度の高い疾患です。脳の組織形態上の特徴として、老人斑と神経原線維変化が知られています。前者はアミロイドベータ (Aβ)、後者はリン酸化タウというタンパク質が、神経細胞の内外で凝集してしまったものです。アルツハイマー病研究の最重要課題は、発症前あるいは異常タンパク質凝集前の超早期病態を明らかにし、治療が可能であることを示すことにあります。今回は最新の質量分析技術とスーパーコンピュータを駆使し、この課題の解決に取り組みました。

2. この研究の意義



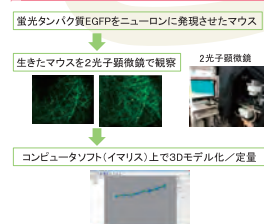
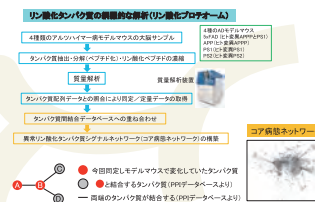
4. これまでにわかったこと RESULTS

コア病態ネットワークより17個のコア病態タンパク質を抽出したところ、大半が直接的に結合していました。コア病態ネットワークの変化が、病理変化や記憶力低下などが起こる以前に見られたことにより、発症前かつアミロイド凝集前の超早期病態であることが分かりました。また、最も早期からリン酸化が変化するコア病態タンパク質「MARCKS」のリン酸化酵素「PKC」の働きを阻害することで、モデルマウスにおけるスバイン減少を回復させることに成功しました。



3. 研究方法 METHODS

アルツハイマー病モデルマウスの脳サンプルより、網羅的にリン酸化タンパク質を解析しました。変化したリン酸化タンパク質リストを、タンパク質間結合 (PPI) データベースに重ね合わせ、コア病態ネットワークを構築しました。



近年、アルツハイマー病態においてシナプスに異常が生じることが注目されています。2光子顕微鏡を用いることで、生きたマウスの脳内を観察することができるので、モデルマウス大脳皮質におけるシナプス後部の構造であるスバインを観察しました。

5. 今後の展望 FUTURE

今回の研究では、アルツハイマー病モデルマウス4種類とアルツハイマー病ヒト患者死後脳を対象に最新質量分析機を用いてリン酸化プロテオーム解析を行い、コア病態ネットワークを構築しました。さらに最終的に得られたコア病態タンパク質を標的として、モデルマウスを用いた治療実験を行い、シナプスレベルの病態改善を認めました。今後は、コア病態タンパク質への超早期からの介入について検証を重ねることで予防と治療法を構築し、ヒトへの応用を目指しています。

