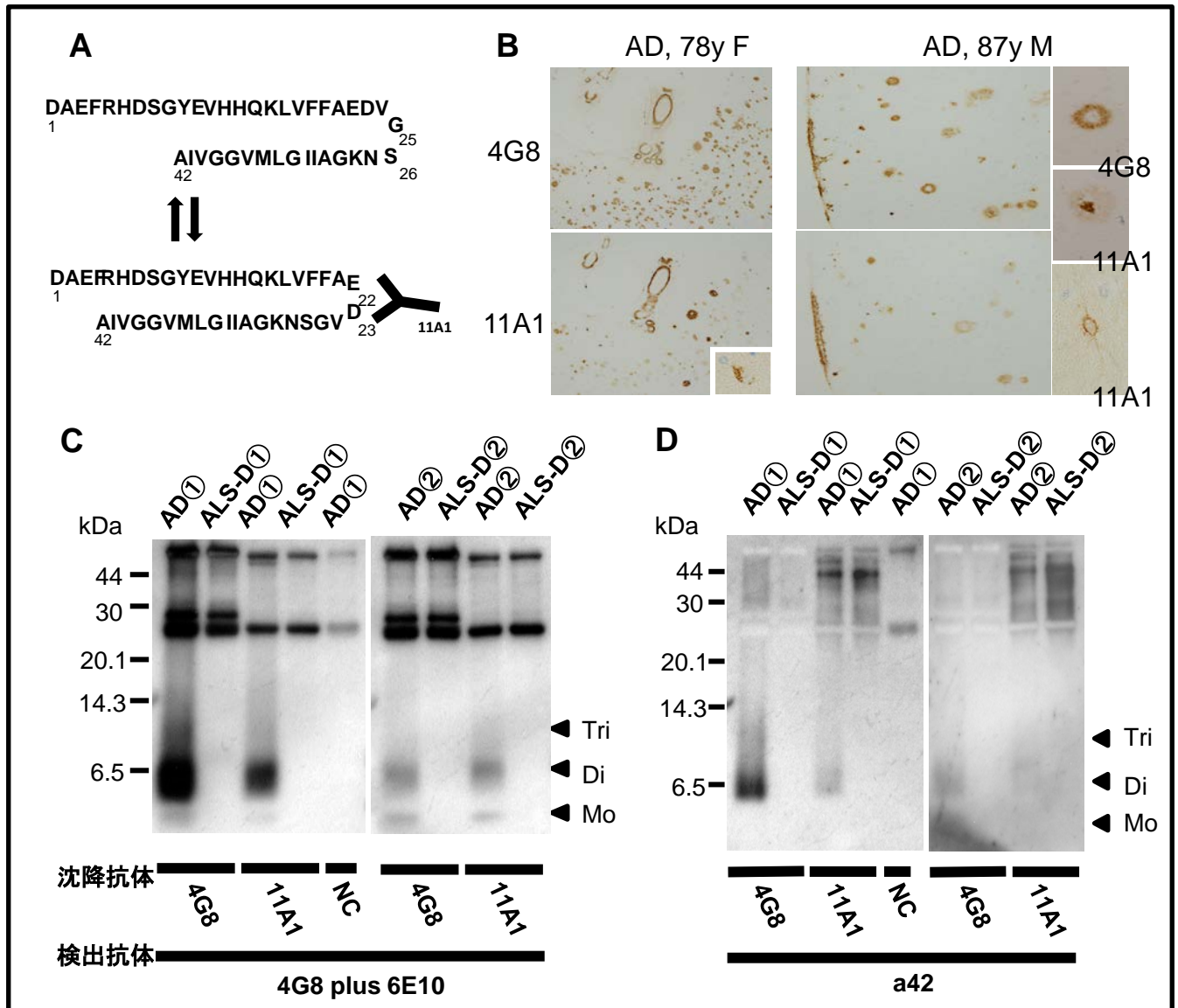


アルツハイマー病脳における毒性Aβコンフォマーの検討

研究分担者：筑波大学医学医療系神経内科学 玉岡 晃



解説

1. Aβは第25位-第26位または、第22位-第23位においてターン構造を有する。先行研究から、後者の毒性や酸化ストレス誘導能が高く、毒性コンフォマーと呼ばれ、特異抗体11A1によって識別できる(A)。毒性コンフォマーは、より良いサロゲートマーカーやADの根本的治療法開発における標的となる可能性がある。
2. 免疫組織化学的検討では、11A1は従来の4G8で認識される老人斑の一部を認識した(B)。
3. AD脳のWestern blot(WB)では、Aβのわずかな部分が11A1で標識されるのみであった。原因として、合成Aβペプチドのdot blotとWBの比較検討から、毒性コンフォマーがSDS感受性であり、WBが同定手段として不適當であることが示唆された。合成ペプチドの免疫沈降とWB法の組み合わせで、4G8が総Aβを、11A1が毒性コンフォマーを回収できる事が示された(非提示)。
4. AD脳のPBS可溶性画分中に、免疫沈降とWB法の組み合わせで毒性コンフォマーを同定し得た。沈降抗体の比較検討で、総Aβと毒性コンフォマーの重合の程度は同様であったが、毒性コンフォマーは比較的少量であった(C)。同様にAβ42の一部が毒性コンフォマーとして存在する事が示された(D)。可溶性Aβの少なからぬ部分が毒性コンフォマーであることが示されたが、毒性コンフォマーの総Aβに対する比率や、毒性コンフォマーを構成するAβ分子種の同定は今後の課題である。