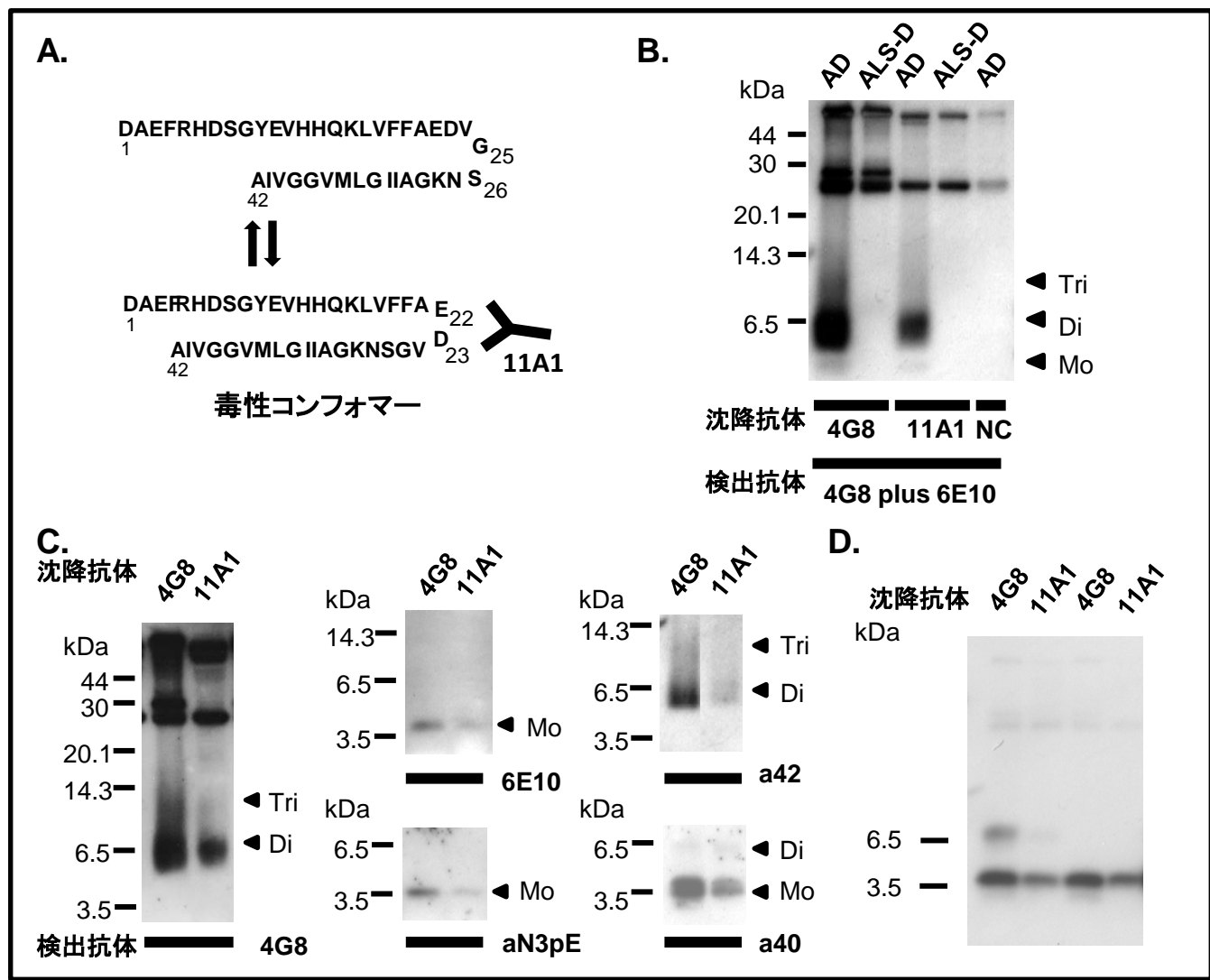


ヒト脳ならびに脳脊髄液における毒性Aβコンフォマーの検討

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には少なくとも第25位-第26位においてターン構造を有するものと第22位-第23位においてターン構造を有するものが存在する。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、ADのより良いサロゲートマーカーや根本的治療法開発における標的となる可能性がある。
2. 11A1によって認識される毒性コンフォマーの特異的構造はSDSの存在によって失われるが、免疫沈降とウエスタンブロット法の組み合わせにより、AD脳のPBS可溶性画分中に毒性コンフォマーが見出された。沈降抗体の比較検討で、総Aβのうち少なからぬ量が毒性コンフォマーであることが示唆された。AD例を8例に増やして検討し、同様の結果が得られた。59-66歳のADによらない認知症症例(ALS-D)剖検脳では総Aβは見出されず、対応して毒性コンフォマーも見出せなかった(B)。
3. 上記検討をさまざまな検出抗体を用いて行ったところ、AD脳のPBS抽出画分中に含まれる毒性コンフォマーは、総Aβと同様にN-/C-末端が不均一性であることが示唆された(C)。
4. 臨床的にADを合併していない交通性水頭症患者から得られた脳脊髄液の検討で、脳脊髄液中にも毒性コンフォマーが見出され、主にモノマーとして存在することが示唆された(D)。ADや対照例で得られた脳脊髄液でも同様であった(非提示)。
5. ADによる認知症の発症に至るまでの経過の中で、脳脊髄液中に毒性Aβコンフォマーがいつから出現するのか、質的量的差があるのか、今後の見当が必要である。