

29S-am04

βアミロイドタンパクから毒性オリゴマーを生成する酸化ストレス要因の探索
○増井 大¹, 星 美奈子^{2,3}(¹東京医大医,²先端医療セ,³京大医)

アルツハイマー病 (AD) は神経細胞死により引き起こされる進行性の痴呆を伴う疾患である。最近では、患者脳の病理学的特徴である老人斑に含まれるβアミロイド線維ではなく、βアミロイド蛋白 (Aβ) のより小さな凝集体である2量体、12量体、ASPD など分子量1 MDa 程度までのいくつかのAβオリゴマーが神経細胞死を引き起こすと考えられているが、実際にどのような要因がこのような凝集を引き起こすのかは未だ不明である。老化の主要因である酸化ストレスがこれらオリゴマーの凝集に関与していると考えられるが、どのような分子実体がオリゴマー生成を促進するのかを明らかにできれば、その生体内での凝集要因の解明へと繋がり、ADの治療・予防へと繋がると我々は期待している。

これまでに我々は、蛍光プローブでラベルしたAβを用いて、レーザー共焦点部分の微小体積におけるAβ(凝集)分子の挙動を観測できる蛍光相関分光法 (Fluorescent Correlation Spectroscopy; FCS) をTEMや初代培養神経細胞死活性などと組み合わせて、Aβから神経細胞毒性を有するオリゴマーであるASPDを生成する際に、Aβの二量体ではなく三量体を経由することを明らかにしている。

本研究では、脳内には一般的な細胞内よりも金属イオンが多く強い酸化ストレスを生じやすいことに着目し、Aβの凝集に酸化ストレスの分子実体と考えられる金属イオンや各種活性酸素種が、実際にAβの凝集にどのように関与するのかをFCS, TEMなどを組み合わせて検討した。