

SL-9 神経細胞膜上でのアルツハイマーアミロイド β タンパク質の異常凝集・毒性発現機構
Mechanisms of abnormal aggregation and toxicity of Alzheimer's amyloid β -protein on neuronal membranes

松崎 勝巳 (Katsumi MATSUZAKI)

京大院薬 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

老人性認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病 (AD) の原因は、約 40 残基からなるアミロイド β タンパク質 ($A\beta$) が異常凝集し神経細胞に沈着して神経細胞死をひきおこすことだとされている。しかしながら本来可溶性である $A\beta$ が異常凝集するメカニズムはよく分かっていない。柳澤らは早期 AD の患者脳から GM1 ガングリオシドを結合した $A\beta$ ($GA\beta$) を単離し、 $GA\beta$ が鑄型となって $A\beta$ が β シートに富んだ凝集体を形成する可能性を指摘した [1]。その後、抗 $GA\beta$ 抗体を用いて、この仮説を *in vivo* で証明した [2]。我々は、この $GA\beta$ を介した $A\beta$ の異常凝集の分子機構について、種々の物理化学的手法を駆使して以下の知見を得た [3–5]。1) $A\beta$ はコレステロール依存的に形成されるガングリオシドのクラスターを特異的に認識して膜に結合する。2) 膜上での $A\beta$ 密度が低いときは、 α ヘリックスに富んだ構造をとるが、 $A\beta$ 密度が高くなると β シートに富んだオリゴマーを形成する。3) さらに $A\beta$ 密度が高くなると、細胞毒性を有するアミロイド線維が形成され、細胞死を引き起こす。この膜中で形成される線維は、水中で形成される毒性の弱い線維とは異なる構造を有している。4) GM1 クラスターによって作られる極性の低い環境が、この毒性型線維形成に重要な役割をはたしている。本講演では、これらの詳細に加え、毒性発現機構についても紹介する。

[1] K. Yanagisawa et al., *Nat. Med.* 1, 1062 (1995).

[2] H. Hayashi et al., *J. Neurosci.* 21, 4894 (2004).

[3] K. Matsuzaki et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1801, 868 (2010).

[4] K. Matsuzaki, *Int. J. Alzheimer's Res.* 2011, No. 956104 (2011).

[5] K. Matsuzaki, *Acc. Chem. Res.* 47, 2397 (2014).