

【基盤研究(S)】

生物系(農学)



研究課題名 アミロイドβの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の新しい予防戦略

京都大学・大学院農学研究科・教授 入江 一浩 (いりえ かずひろ)

研究課題番号: 26221202 研究者番号: 00168535

研究分野: 農芸化学、生物有機化学

キーワード: ケミカルバイオロジー、アルツハイマー病、アミロイドβオリゴマー、機能性食品成分

【研究の背景・目的】

アルツハイマー病(AD)の原因物質と考えられているアミロイドβタンパク質(Aβ42)は、2あるいは3量体を基本単位としてオリゴマー化することで神経細胞毒性を示す。その際、22, 23番目にターン構造をもつ毒性コンホマー(毒性Aβ)がオリゴマー化しやすいという、独自の「毒性配座理論(図)」を本研究代表者らは提唱した。最近、本理論に基づいて開発した抗毒性ターン特異抗体(11A1)は、細胞内Aβ(特に3量体)を強く認識し、世界的に注目されている。しかしながら、2量体を特異的に認識する薬剤はない。本研究では、2, 3量体それぞれに特異的に結合する抗体および核酸アプタマーを開発し、様々な分子量の会合体として存在する「毒性オリゴマー」を検出することによって、ADの正確診断に応用する。一方、本理論に基づいたノックイン型新規ADモデルマウスを作出し、開発した食品中の機能性成分および抗体による予防効果も検証する。

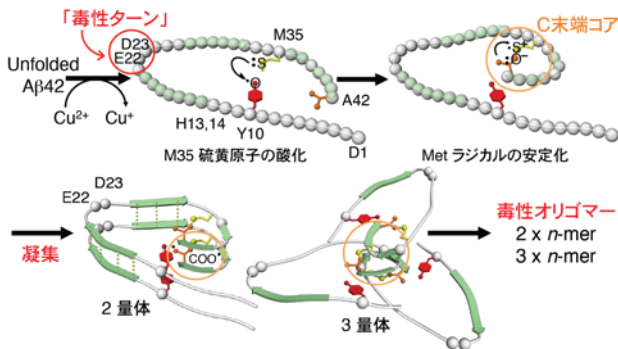


図 Aβ42の毒性ターンとオリゴマー推定構造 [Murakami, K. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 15168 (2005)]

【研究の方法】

1. 毒性Aβを標的とした抗体および核酸アプタマーの開発と診断法の確立

Aβ42の毒性配座理論(図1)に基づいて毒性Aβの2量体モデルペプチドを複数合成する。これらの神経細胞毒性を調べることによって、毒性オリゴマーモデルとしての妥当性を検証する。抗2量体認識薬として、本2量体モデルに対するモノクローナル抗体および核酸アプタマーを作製する一方で、抗3量体認識薬の作製は11A1抗体と同様の方法で行う。さらに、市販の抗Aβ抗体と抗毒性ターン抗体を組み合わせたサンドイッチELISAを構築するとともに、脳脊髄液などの生体試料を用いて診断薬としての応用

を検討する。

2. 毒性Aβのノックイン型ADマウスを用いた食品成分および抗体によるAD予防効果の検証

Aβの毒性配座を取りやすい配列をノックインした新規AD病態マウスを作出し、これまで再現が難しかった神経細胞死などの病態の有無を調べることで、毒性オリゴマーと神経細胞死との関連について検証する。また、作出したADモデルマウスを用いて、前項で開発した抗体ならびに機能性食品成分によるAD病態の予防効果を評価する。食品成分としては、青ジソ由来の機能性成分に着目するとともに、これまで未解明であった体内動態を明らかにする。

【期待される成果と意義】

現状では根本的なAD治療が困難であることから、正確な診断法と食事などの生活習慣による早期予防法の確立がきわめて重要である。本研究は、独自のAβ42の「毒性配座理論」を基盤とした新しいAD診断法ならびに予防法の確立を目指すものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sato, M., Murakami, K., Uno, M., Nakagawa, Y., Katayama, S., Akagi, K., Masuda, Y., Takegoshi, K., and *Irie, K.: Site-specific inhibitory mechanism for Aβ42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the Lys residues. *J. Biol. Chem.*, 288, 23212-23224 (2013).
- Murakami, K., Horikoshi-Sakuraba, Y., Murata, N., Noda, Y., Masuda, Y., Kinoshita, N., Hatsuta, H., Murayama, S., Shirasawa, T., *Shimizu, T. and *Irie, K.: Monoclonal antibody against the turn of the 42-residue amyloid β-protein at positions 22 and 23. *ACS Chem. Neurosci.*, 1, 747-756 (2010).

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
126,500千円

【ホームページ等】

<http://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp>
irie@kais.kyoto-u.ac.jp