

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

アミロイド分子治療の創成をめざして

(I) AB 重合の開始機構の解明と薬剤開発への展開

認知症先進医療開発センター

柳澤 勝彦 センター長 (研究所副所長)

平成 23 年 6 月 9 日(木) 午後 4 時 30 分～
東棟 2 階 会議室

生理的に発現された蛋白質が適正な形態を保持し、機能し、分解されることは、生命の健全に必須の要件である。しかしながら、蛋白質は環境要因やアミノ酸配列異常等により、しばしばその構造を変容させる。構造異常を伴う蛋白質の存在は細胞の機能障害や死に直結する危険な事象であり、生体内にはこれらを排除する様々な機能が備わっている。ときに蛋白質は、それらの防御の目を掻い潜り、互いに重合し、不溶性のアミロイド線維となって蓄積し、重篤な臓器傷害を引き起こすことが知られている。アミロイドーシスと呼ばれるこれらの疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病等の神経変性疾患やプリオン病、また神経疾患以外では II 型糖尿病等が含まれ、これらの多くの疾患ではいまだ根治的な治療法が確立していない。アミロイドーシス発症の基盤である蛋白質の構造変化とそれに引き続く蛋白質重合の分子機構が解明されれば、根治的で、且つ、本質的な治療法の開発への道が開かれるものと期待される。

本講演者は、アルツハイマー病脳に蓄積する amyloid B-protein (AB) の構造変化ならびに重合の分子機構を研究し、これまでに 1) AB は脳内において神経細胞膜脂質分子との結合により構造変化を獲得し、AB 重合によるアミロイド線維形成の起点に働く“種”分子 (ganglioside-bound AB; GAB) が形成されること、2) GAB の脳内における形成は老化等のアルツハイマー病危険因子の存在下で促進されること、3) 特異な構造を有する GAB を標的とする戦略は、安全性、効率性に優れたアルツハイマー病の本質的な治療法の確立に寄与していることを示してきた。本講演では、GAB の発見からその神経病理学的意義の解明を目指した研究を紹介し、その上で、GAB 研究の創薬に向けた最近の展開を提示したい。