

自主創造
日本大学京都大学
KYOTO UNIVERSITY学校法人 日本大学
国立大学法人 茨城大学
国立大学法人 京都大学

アルツハイマー病に関する アミロイドβ1分子の凝集動態を観察

日本大学生産工学部の吉宗一晃教授、茨城大学大学院理工学研究科の倉持昌弘助教及び京都大学大学院農学研究科の保川清教授らのグループは、認知症の大部分を占めるアルツハイマー病(AD)に関するアミロイドβ(Aβ)の1分子の動態を回折X線ブリッキング法(Diffracted X-ray Blinking: DXB)^{*1}を使って観察し、アデノシン三リン酸(ATP)によるAβ動態の上昇がその凝集過程に影響を与えることを示唆しました。この成果は脳内に蓄積すると有害なAβ凝集体の形成過程の理解だけでなく、アルツハイマー病の治療や、新しい治療薬の評価などへの貢献が期待できます。

本研究の成果は、国際学術誌「Scientific Reports」に2024年4月7日付けでオンラインにて発表されました。

【研究内容】

多くのAD患者の脳内にはAβの凝集体が存在することが知られています。このことからAβ凝集体を脳から排出することが、ADの根本的な治療であると考えられています。日本で2023年に販売が開始されたレカネマブは脳内のAβを標的にした抗体薬で、Aβに結合する抗体を使って脳内のAβを減少させADの進行を抑制します。Aβは非常に凝集しやすく、すぐに凝集体となります。その形や大きさは様々で、Aβが規則正しく並んだ線維状凝集体や、不規則に集まった非晶質凝集体があり、それらの生体への毒性も様々です。この様に凝集体は経時的に変化するため、その観察は非常に難しく、Aβ凝集体の理解を阻んでいます。

今回、研究グループは、Aβの溶解性を高めるハイドロトロープ^{*2}であるATP存在下でAβが線維化しにくくなることを示し(図1)、ATP存在下におけるAβの1分子の動態を

DXBで観察することで、線維化しない原因がA β 動態の上昇であることを示唆しました。この結果は、A β 凝集体の毒性を低減させる方法の開発に寄与できるものであり、さらに、A β 凝集体の形状に影響を与える物質の評価にDXBが有効であることが示されました。

本研究成果はScientific Reportsのオンライン版で公開されています。

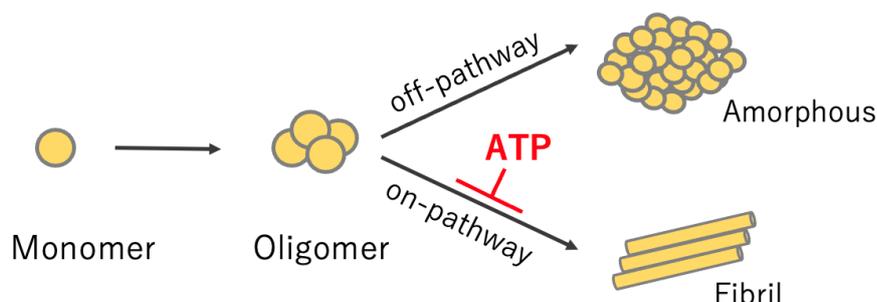


図1. A β の凝集過程

ATPは線維化(Fibril)に向かう過程(on-pathway)を阻害する。

DXBにより、この原因が分子動態の向上であることを示唆した。

【掲載誌情報】

論文名 : Adenosine triphosphate induces amorphous aggregation of amyloid β by increasing A β dynamics

雑誌名 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-024-58773-6

【用語解説】

※1 A β に金ナノ粒子を化学標識させ、単色X線照射により得られる回折強度の時間変化を分析する方法で、1分子の動きを数pm（数ミリメートルの10億分の1）の精度で観察できる。

※2 水に溶けにくい物質を溶けやすくする性質を持つが、油を水に溶かし込む界面活性剤ほどの作用がない物質。