

・芳賀 達也 (東京大学大学院医学系研究科)

受容体・G $\alpha$ 融合タンパク質を用いたGPCRのリガンド検索

Gタンパク質共役受容体(GPCR)は臨床薬30-60%の標的といわれ、リガンド検索系の開発は創薬にとって重要である。Giと共役する受容体について、高効率なリガンド検索系の開発を目標として種々の系を調べた。受容体・G $\alpha$ 融合タンパク質は、フルアゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニストを簡便な結合実験で区別でき、検索系として有効であった。さらに、ノシセプチン受容体・G $\alpha$ 融合タンパク質を用いて、ブタ脳抽出液中に存在する、内在性ノシセプチンを検出できた。オーファン受容体のリガンド検索系としても利用可能と考えられる。ヒトゲノム配列を利用して新規オーファン受容体を見だし、その融合タンパク質を調製し、内在性リガンドを見いだす試みを開始した。

1月22日 (15:00-16:45)

・岩坪 威 (東京大学大学院薬学系研究科)

アルツハイマー病解明へのアプローチ：アミロイドとプレセニリンをめぐって

アルツハイマー病(AD)の発症機序を、 $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )の蓄積を起点として論ずる「アミロイド仮説」を支持する知見として、A $\beta$ 蓄積はADに特異的な変化であること、びまん性老人斑としてのA $\beta$ 蓄積がADの最初期変化であることなどが知られてきた。演者らは細胞の産生するA $\beta$ のうち、minorな分子種だが凝集性の高いA $\beta$ 42に注目し、A $\beta$ 42がAD脳に初期から優位に蓄積すること、家族性ADの原因遺伝子として同定されたA $\beta$ の前駆体APP及びpresenilin 1,2の変異はいずれもA $\beta$ 42の産生亢進を招くことなどを示してきた。これらの結果はアミロイド仮説を支持するものであり、さらにごく最近presenilinがA $\beta$ の切り出しを担う $\gamma$ -secretaseそのものであることが証明されつつある。アミロイド仮説の問題点を含め、ADの病因解明の現状について論じたい。