

11月21日 (14:25-15:45)

・井原 康夫 (東京大学大学院医学系研究科)

アミロイドβタンパクの産生と蓄積

アミロイドβ蛋白 (Aβ) の脳内蓄積はアルツハイマー病 (AD) の最初期におこる現象であり、神経原線維変化、神経細胞脱落の原因となっていると考えられている。われわれはまず、Aβが脳内にどのように蓄積してくるかを多数のヒト剖検脳を用いて解析した。その結果、多くのヒトにおいて、40歳以降指数関数的に蓄積してくることが、明かとなった。危険因子であるアポEとの関係を見ると、E4を有するヒトでは、Aβ蓄積の立ち上がりは10年以上早いことが明かとなった。おそらく、Aβの蓄積が早期から起こることがこの危険因子の意味であろうと考えられた。またAβの蓄積は、低密度膜画分のAβの貯留とよく相関しており、この低密度膜画分が細胞外のアミロイド蓄積に関して何らかの役割をはたしていると考えられた。

・柳澤 勝彦 (国立長寿医療研究センター)

アミロイドβ蛋白の産生・凝集・毒性発現機構への新たな視点

アミロイドβ蛋白 (Aβ) の脳内蓄積はアルツハイマー病 (AD) 成立の物質的基盤をなすと考えられる。しかし、その産生機構の実態は不明であり、生理的代謝産物であるAβが可溶性を失い異常凝集し、神経細胞を傷害する分子過程の詳細も明らかにされていない。我々は、これらの課題に対して、分子細胞生物学的アプローチを試み、Aβの細胞内産生には基質 (アミロイド前駆体蛋白) と酵素 (γ-secretase) 以外の蛋白分子が調節因子として働いていること、また、Aβの異常凝集ならびに毒性発現には、Aβと神経細胞膜構成脂質分子であるGM1ガングリオシドおよびコレステロールとの相互作用が重要な役割を果たしていることを示す事実を確認した。本講演においては、ADの主要病型である孤発性ADの病態を考える上でのコレステロールの重要性を指摘したい。