

# 脳内のβアミロイド分解系路を解明

—アルツハイマー病の予防への道を開く—

(2000年1月28日、科学技術庁においてプレスリリース)

当研究所は、脳老化研究において重要なタンパク質であるβアミロイドの研究にラジオアイソトープを利用した独自の実験系を用い、脳内でβアミロイドがどのように分解されるかを明らかにした。アルツハイマー病に至る脳の老化において、βアミロイドが蓄積することが根本的な原因であると考えられている。このβアミロイドは、「生活ゴミ」とも呼べるもので、正常脳においても定常的に合成され、分解されている。合成過程については、この10年ほどの間にかなりの理解が進んだが、分解過程はまったくといっていいほど不明であった。本研究では、中性エンドペプチダーゼというタンパク質分解酵素が重要な役割を担っており、その作用を抑制すると、βアミロイドが蓄積することが明らかになった。脳の老化機構を解明する鍵となる一方で、分解過程を操作することによって脳老化を制御し、痴呆症を予防・治療する道の開かれる可能性が期待される。

脳内におけるβアミロイドの蓄積は、アルツハイマー病に至る病理学的なカスケードの引き金を引くと考えられている。この蓄積は加齢に伴って加速することが知られているが、その機構はわかっていない。蓄積を抑制することができれば、アルツハイマー病を予防し、多くの人間の尊厳を守ることができるであろう。このβアミロイドは、病気の原因である一方で、生理的存在でもある。すなわち、定常的に体内で合成・分泌されており、正常状態では速やかに分解されて蓄積に至らな

いと考えられる。この分解能力が老化に伴って低下すれば、蓄積の原因になる。逆に、分解能力を増強すれば、蓄積を抑制し、老化の速度を減速することが出来る。

脳科学総合研究センター(BSI)神経蛋白質制御研究チーム(西道隆臣チームリーダー・岩田修永研究員・津吹聡テクニカルスタッフら)は、この研究を進めるために、ラジオアイソトープで多重標識したβアミロイドペプチドを化学合成し、これをラットの脳内(記憶に最も重要である海馬)に微量注入した後、その分解

過程を解析した。さらに、蓄積に対する分解過程を抑制することの効果を検討した。その結果、1)脳内にはβアミロイドペプチドを分解する強力なタンパク質分解酵素システムが存在すること、2)分解は中性エンドペプチダーゼによって開始され、これが律速となること、3)脳内における

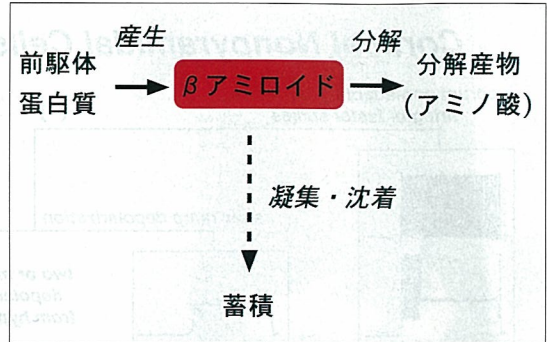


図2 βアミロイドペプチドの産生・分解・蓄積。βアミロイドの総量は産生と分解のバランスによって決定される。中性エンドペプチダーゼが分解に関与することが明らかになった。

分解過程を抑制すると、βアミロイドが蓄積すること、が明らかになった。

一般に、アルツハイマー病を含む多くの神経変性疾患において、痴呆症状が出た時点ではすでに神経細胞が不可逆的に破壊されており、完全な治療は難しい。したがって、人類がアルツハイマー病を克服するためには、予防法の確立、または、発症前診断に基づく発症前治療を可能にする必要がある(現時点ではいずれも不可能である)。本研究によって、βアミロイドの分解を減速させる因子がアルツハイマー病の危険因子となりうるということがわかった。この危険因子を排除することが予防法になりうるということが期待されるだけでなく、分解の低下を表す指標が測定可能となれば診断法へと応用される可能性も考えられる。さらに、分解を促進する方法は予防のみならず治療にも応用できることが期待できる。今後、動物モデルの作成などを通して、医学的応用を探っていきたい。

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター(BSI)

神経蛋白質制御研究チーム

チームリーダー 西道隆臣

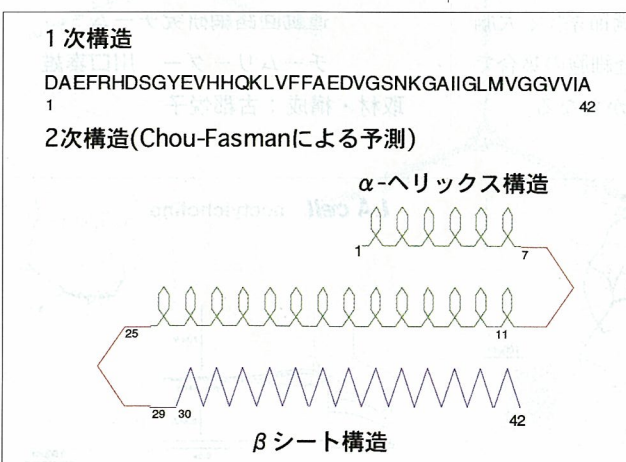


図1 βアミロイドペプチドの構造。凝集し線維化しやすい性質を有する。