報道関係　各位

解禁日時：設定なし、いつでもご利用いただけます。

2010年4月6日
【資料配布先】岡崎新聞記者会、科学新聞

アルツハイマー病の謎の解明を一歩前進させた分子科学

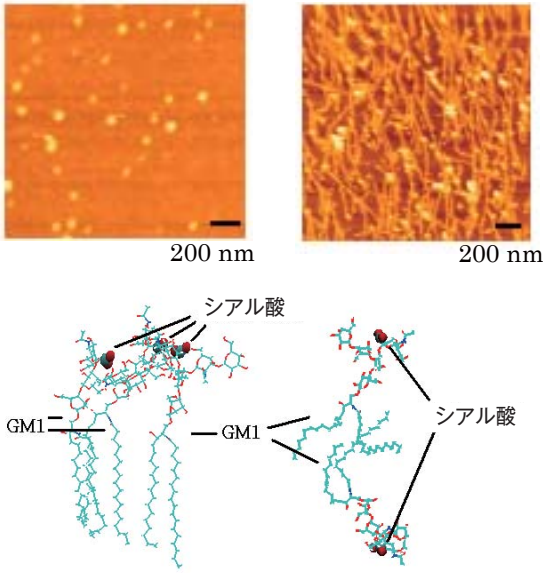
[研究の背景]

アルツハイマー病など脳が変性する難病の原因は不明であり、確実な治療法も開発されていません。アルツハイマー病は高齢化社会の進行とともに、ますます患者数が増加しており、一刻も早い病態の解明と治療法の確立が待たれています。アルツハイマー病の脳内では、アミロイドベータタンパク質（Aβ）（注 1）というタンパク質が凝集し神経細胞死を引き起こしており、このタンパク質の凝集機構の解明がアルツハイマー病研究の重要課題となっています。共同研究者の柳澤は神経細胞膜に多く含まれるガングリオシド GM1（注 2）が Aβの凝集に深く関わることを 15 年前に示しましたが（Yanagisawa *et al.*, Nature Med, 1995）、その分子機構の詳細はこれまで不明のままでした。

[研究の成果]

今回、研究グループは，ガングリオシド GM1 を含む人工的な細胞膜をマイカ（注 3）とシリコン酸化膜の二種類の表面に形成し、Aβとの反応を解析しました。その結果、マイカ上に形成した膜表面では非常に速い反応速度で Aβの凝集反応が進行し、アルツハイマー病の脳で特徴的に観察される線維状の凝集体が形成されることを確認しました。一方、シリコン酸化膜上に形成した膜表面では凝集反応速度は極めてゆっくりで、かつ、凝集体の形状も異なることがわかりました。このように GM1 が存在する膜の性状によって、Aβの凝集反応速度や凝集体の形状が決定されることが確認されたのは初めてのことです。これは、GM1 依存性の Aβ凝集の分子機構を理解する上で非常に貴重な知見となります。

近年の難病といわれる疾患の多くは、ウイルスよりも小さな、検出すら困難な（ステルス性の）物質が病原体として働くことがわかってきています。今回の研究は、本来は生理的なタンパク質が、それが存在する微小な環境を構成する分子のわずかな構造上の変化により、病気を引き起こす原因物質に変換されることを初めて示しました。この超分子的な構造変化を標的とすることで画期的な治療薬の創出にも結びつく可能性をも示唆しています。難病といわれる病気の原因が“ステルス性”を増しており、今回の研究成果は、このような物質（分子）の電子状態や構造の違い、さらにはそれらの機能の解明を可能にする分子科学の知見と研究手法が、医学へ大きく貢献することを示したともいえます。



[図の説明]
ガングリオシド GM1 を含む人工細胞膜をシリコン酸化膜（左）とマイカ（右）表面に形成し Aβの水溶液と反応させ、反応後、原子間力顕微鏡で観察した。さらに、これらの結果をスーパーコンピューターで解析し、GM1 分子の詳細な分子構造を解明した。マイカ表面の場合、マイナス電荷をもつシアル酸が膜表面に露出しているため、高速の凝集反応が誘導されると考えられる。

[この研究の社会的意義]

今回の研究により、アルツハイマー病の原因が解明されたわけではありませんが，細胞膜と Aβとの反応機構を詳細に解析する技術的基盤が構築されたといえます。今後は、細胞表面の性状を決定する細胞内の化学反応も、分子科学の目で解明していくことが重要になると予想されます。

さらに、今回の成果は，これまで知られていなかったタンパク質凝集反応機構の詳細な解明を可能にし、この成果は、例えば、GM1 分子と Aβとの相互作用箇所をブロックする薬品等、画期的なアルツハイマー病治療薬の開発に貢献しうるものと期待されます。

[用語解説] 注 1）アミロイドベータタンパク質：アルツハイマー病の病変である老人斑を構成する小タンパク質で、40-42(3) 個のアミノ酸からできています。アミロイドとは、通常、タンパク質が重合した線維を意味します。ベータアミロイドということもあります。
注 2）ガングリオシド：シアル酸を含有するスフィンゴ糖脂質の総称をいいます。主として脳組織・神経系組織に存在しています。
注 3）マイカ：雲母

論文情報

ジャーナル名：生物物理と生物化学の専門誌 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes（バイオキミカ　エト　バイオフィジカ　アクタ）（Elsevier（エルゼビア）出版）

掲載予定日：印刷中、オンライン版は 2010 年 3 月に公開
論文タイトル：
"Surface-induced phase separation of a sphingomyelin/cholesterol/ganglioside GM1-planar bilayer on mica surfaces and microdomain molecular conformation that accelerate Aβ oligomerization"
（マイカ表面上のスフィンゴミエリン／コレステロール／ガングリオシド GM1 平面脂質二重膜の表面誘起相分離とベータアミロイドの凝集反応を加速するマイクロドメインの分子構造）
Yanli Mao, Zhiguo Shang, Yosuke Imai, Tyuji Hoshino, Ryugo Tero, Motohiko Tanaka, Naoki Yamamoto, Katsuhiko Yanagisawa, Tsuneo Urisu

研究グループ

本研究は、自然科学研究機構分子科学研究所・宇理須グループ（宇理須恒雄教授）と国立長寿医療センター研究所・柳澤勝彦副所長の共同研究により行われました。

研究サポート

科学研究費補助金（基盤研究 A）「イオンチャンネルバイオセンサーの単一神経細胞解析への応用」、JST-CREST（研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」研究課題名「光神経電子集積回路開発と機能解析・応用」（研究代表者：宇理須恒雄）の一環として行われました。

本件に関するお問い合わせ先

宇理須　恒雄（うりす　つねお）
自然科学研究機構・分子科学研究所・生体分子情報研究部門　教授
TEL: 0564-55-7444
E-mail: urisu@ims.ac.jp

柳澤　勝彦（やなぎさわ　かつひこ）
国立長寿医療センター研究所　副所長
TEL: 0562-44-6594
E-mail: katuhiko@ncgg.go.jp

報道担当

自然科学研究機構分子科学研究所・広報室（寺内）　TEL/FAX：0564-55-7262