

〈シンポジウム 02—4〉アルツハイマー病の分子治療戦略：新しい視点を求めて

アミロイドβの毒性ターン構造を認識する抗体の開発

入江 一浩¹⁾ 村上 一馬¹⁾ 増田 裕一¹⁾ 村田 央²⁾
 野田 義博²⁾ 初田 裕幸²⁾ 村山 繁雄²⁾ 清水 孝彦²⁾
 堀越 優子³⁾ 木下 憲明³⁾ 白澤 卓二⁴⁾

(臨床神経 2011;51:890-891)

Key words : アミロイド, アルツハイマー病, 神経細胞毒性, ターン, ヒト脳

アルツハイマー病 (AD) の発症において, 42 残基のアミロイドβタンパク (Aβ42) が重要な役割を果たしていると考えられている. 本研究グループは, Aβ42 の系統的なプロリン置換および Aβ42 凝集体の固体 NMR による立体構造解析によって, Glu-22, Asp-23 付近にターン構造を有する毒性コンホマーと, Gly-25, Ser-26 付近にターン構造を有する非毒性コンホマーの存在を明らかにした¹⁾. 主成分である非毒性コンホマーとの免疫反応を最小限に抑え, 毒性コンホマーを特異的に認識する抗体は, 副作用の少ない AD 治療薬になる可能性が期待される. そこで, Aβ42 の毒性コンホマーを標的とした立体構造特異的抗体の作製を試みた²⁾. 抗体作製のハプテンには, ターン構造を 22 番目でのプロリン置換によりミミックしたペプチドを, キャリアタンパクに結合したものをもちいた. BALB/c マウスにハプテンを投与してえられたクローンを, ターンの形成頻度がことなる各種 Aβ42 変異体をもちいてスクリーニングしたところ, 11A1 と命名したクローンが, 22, 23 番目付近でターンをとりやすい E22P-Aβ42 に対して強く反応したのに対して, ターンをとりにくい E22V-Aβ42 に対する反応性は弱かった. 一方, 17~23 番目のアミノ酸配列をエ

ピトープとした市販抗体 (4G8) は, E22P-Aβ42 にはほとんど反応せず, E22V-Aβ42 に対して顕著に結合した. 以上の結果より, 11A1 は 22, 23 番目付近のターン構造を認識できることが示唆された. 11A1 は, ヒト AD 剖検脳をもちいた免疫組織染色実験 (通常のギ酸処理) において, 細胞外の老人斑に加えて, 細胞内 Aβ も検出するユニークな抗体であることが明らかになった. 従来の市販抗体では, 同条件において細胞内 Aβ はほとんど検出されない. さらに, 11A1 は AD の剖検脳中の Aβ オリゴマーに強く反応した. 最近, AD 発症前に現れる Aβ オリゴマーは細胞内に多く存在することが報告されていることから, 11A1 は発症の前段階を捉えている可能性がある. 以上の結果より, 11A1 は Aβ42 の毒性オリゴマーを認識していることが強く示唆され, AD の診断及び治療への応用が期待される.

文 献

- 1) Masuda Y, et al. ChemBioChem 2009;10:287-295.
- 2) Murakami K, et al. ACS Chem. Neurosci 2010;1:747-756.

¹⁾ 京都大学農学研究科食品生物学専攻 [〒606-8502 京都市左京区北白川追分町]

²⁾ 東京都老人総合研究所

³⁾ 免疫生物研究所

⁴⁾ 順天堂大学医学研究科

(受付日: 2011 年 5 月 19 日)

Abstract

Monoclonal antibody against the turn of the 42-residue amyloid β-protein at positions 22 and 23

Kazuhiro Irie, Ph.D.¹, Kazuma Murakami, Ph.D.¹, Yuichi Masuda, Ph.D.¹, Nakaba Murata²,
Yoshihiro Noda², Hiroyuki Hatsuta, M.D., Ph.D.², Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.², Takahiko Shimizu, Ph.D.²,
Yuko Horikoshi, Ph.D.³, Noriaki Kinoshita, Ph.D.³ and Takuji Shirasawa, M.D., Ph.D.⁴

¹Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

²Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

³Immuno-Biological Laboratories Co, Ltd.

⁴Department of Aging Control Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2011;51:890-891)

Key words: amyloid, Alzheimer's disease, neurotoxicity, turn, human brain
