

2016 (平成 28) 年度
北陸大学特別研究助成金実績報告書(研究成果)

研究代表者名		所属		職位		交付金額	
山本 直樹 印		薬学部		講師		2,000,000 円	
研究分担者	所属	職位	研究分担者	所属	職位		
高橋 達雄	薬学部	准教授	谷田 守	金沢医科大学	准教授		

研究課題名	アルツハイマー病原因蛋白質の脳内排出機構解明と臨床応用への基礎研究
-------	-----------------------------------

1. 研究実績の概要 (800字以上(1500字以内)で記入してください。)

アルツハイマー病(AD)は、高齢化社会を迎えた日本において最も注目されている神経変性疾患の一つであり、治療薬の開発が強く望まれている。しかしながら、ADの根本的治療薬開発は困難を極めており、AD患者数は年々増加の一途を辿っている。AD発症のメカニズムには、A β が前駆体蛋白質から酵素切断後に細胞外へ放出され加齢などの脳内環境変化に伴って重合体を形成し、この重合体が、直接的に、または神経原線維変化を誘導することで間接的に神経細胞死を誘発し発症するというアミロイド仮説が提唱されている。この仮説の中で、申請者らはAD発症の物質的基盤であるA β の脳外への排出機構に焦点を当て研究を開始した。研究開始当初、代表者が大学院生時代に使用していた不活化ウシ脳毛細血管内皮細胞を用いて検討していたが、ウシ由来ということから市販されているA β 排出蛋白質(RAGE及びLRP)及びA β 分解酵素(ECE1)に対する抗体では全く検出することができなかった。そこで、千葉大学の千葉寛先生が確立したヒト条件的不活化脳毛細血管内皮細胞(hiBEC)を譲り受けた。このhiBECに生体試料(特に、インスリン、レプチンなどの血中局在蛋白質)及び食品由来成分(緑茶由来成分:カテキン類、大豆由来成分:大豆イソフラボン類)などを投与し、hiBECに発現しているA β 排出蛋白質(RAGE及びLRP)及びA β 分解酵素(ECE1)の発現を促進する物質をウエスタンブロット法にて用いてスクリーニングを行った。その中で、緑茶由来成分のカテキン類がRAGEの蛋白発現を上昇させることを明らかにした。カテキン類の中でも、特に没食子酸エピガロカテキン(EGCG)がRAGEの蛋白発現を上昇効果が高いことが分かった。このEGCG投与時におけるA β に関するタンパク質の発現は、ほとんど有意な差は認められなかった。次に、血液脳関門in vitroモデルを用いてA β の透過性を検討したが、EGCG投与と未処理のコントロールでは短時間(1時間以内)では有意な差は確認できなかった。しかし、長時間(1日)後では、血液脳関門in vitroモデル内のA β 量が有意に低下していることが確認された。そこで、EGCG投与時のhiBECのA β の取り込みと分解について検討した。EGCG投与によるhiBECは、未処理のコントロールよりも有意にA β 取り込みが上昇しており、またそれによる効果として分解も有意に上昇していることが確認された。

2. キーワード

(1) アルツハイマー病	(2) 血液脳関門	(3) アミロイド β 蛋白質
(4)	(5)	(6)

(様式 3-①)

3. 研究成果の活用 (研究成果の活用及び今後の活用方法について、詳しく具体的に記載してください)

今回の研究結果で効果を示した EGCG は、脳内移行性も確認されていることから、神経細胞及び神経膠細胞 (特に、アストロサイト) に投与した際のアルツハイマー病原因タンパク質の発現変化を検討する。また、神経細胞に発現している糖脂質である GM1 ガングリオシドの発現及び細胞膜への集積化についても検討する。

野生型マウスに EGCG を投与した際に、末梢系の主な生理機能に顕著な変化が見られなかったことから、アルツハイマー病モデルマウスに投与した際の脳内及び血液脳関門への直接的効果を検討することができる。ただし、アルツハイマー病モデル作成時による末梢への変化を考慮する必要がある。

本研究の成果については、学術専門誌への投稿、関連学会での発表等により広く普及を図る。学術専門誌への投稿の際には、本学特別助成による成果である皆を記載する。また、認知症への国民の大きな関心に応えるべく、神経化学会や認知症学会等の関連学会による市民公開講座等の機会を十分に活用し、情報発信・収集に努める。なお、本学設置のホームページにも本研究結果を公開していく。

4. 研究発表

(1) 雑誌論文

著者名		論文 標題			
雑誌名			巻	発行年	ページ
				年	—

(2) 図 書

著者名		出版社			
書名			発行年	総ページ数	
			年		

(3) 学会発表

学会名		発表 課題			
発表者			開催 日		開催 地
学会名		発表 課題			
発表者			開催 日		発表 者

- [備考] 1. 各記入欄とも、スペースに限りがあるので、必要に応じて適宜コピーしてください。
2. 外国語のものについては、日本語訳を付けてください。