

アルツハイマー病特有のアミロイドβ立体構造に特異的な抗体の開発

—より正確な診断手法への応用に期待—

概要

入江 一浩 農学研究科教授らの研究グループは、アルツハイマー病（以下、AD）の原因物質と考えられているアミロイドβタンパク質（以下、Aβ42）において、神経細胞に対して毒性を持ちやすい立体構造を標的とする抗体「24B3」を開発しました。標的とした立体構造は毒性コンホマーと呼ばれ、この構造を持つ比較的少数のAβ42の分子どうしが結合（オリゴマー化）することで神経細胞に毒性を示し、アルツハイマー病を発症するという説が提唱されています。今回開発した抗体を用いてAD患者とADではない人の脳脊髄液を解析したところ、AD患者からはより多くの割合で毒性コンホマーを含むAβが確認できました。本抗体は、より正確かつ早期にADを診断するためのツールとして活用することが期待されます。本成果は7月4日、英国の学術誌 *Scientific Reports* に掲載されました。

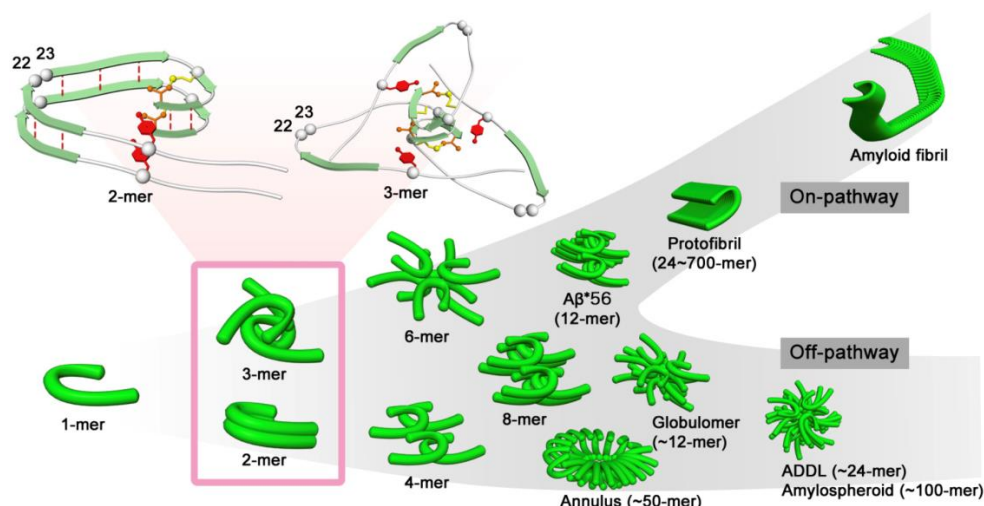


図 Aβ42の毒性配座理論。毒性コンホマーからなる2、3量体を基本単位とした毒性オリゴマー形成の推定機構を示している。毒性コンホマーは、毒性オリゴマーを形成しやすい。(Biosci. Biotechnol. Biochem. 2014, 78, 1293)

1. 背景

アルツハイマー病 (AD) の原因物質と考えられている Aβ42 は、オリゴマー化することによって神経細胞に対して毒性を示します。このことから、抗 Aβ オリゴマー抗体は、AD の診断・予防・治療において有望視されています。特に診断に関しては、現在行われている検査手法では過剰診断されてしまう例が報告されており、より選択的に神経毒性を持つ Aβ オリゴマーを検出する手法の開発に注目が集まっています。入江教授のグループは、Aβ42 の Glu22、Asp23 というアミノ酸残基付近での「毒性ターン」構造を特徴とした毒性配座理論を提唱しています (ChemBioChem 2009, 10, 287)。近年、本研究者は、Aβ42 の毒性コンホマーを標的とした立体構造特異抗体「11A1」を開発しました (ACS Chem. Neurosci. 2010, 1, 747)。11A1 は、従来抗体では認識が困難であった細胞内毒性オリゴマーを顕著に検出した一方で、毒性コンホマーをあまり形成しない野生型 Aβ42 の単量体およびアミロイド線維にも反応が見られました。そこで、本研究では毒性コンホマーに対する特異性がより高い抗体を再探索しました。

2. 研究手法・成果

11A1 開発時に得られた 7 種のモノクローナル抗体の特性を評価した結果、11A1 と比べて、毒性コンホマー(毒性オリゴマー)に約 10 倍強く結合し、野生型 A β 42 の単量体にはほとんど反応しない抗体(24B3)を発見しました。また 24B3 は、E22P-A β 42 (毒性コンホマーに固定した A β 42) ならびに野生型 A β 42 の神経細胞毒性を、数種の市販の N 末端抗体よりも強く抑制することがわかりました。そこで、24B3 を用いてヒト脳脊髄液を解析したところ、AD 患者において、毒性コンホマーを持つ A β 量の全 A β 42 量に対する割合が、AD ではない人に比べて有意に高いことを確認しました。

3. 波及効果、今後の予定

今回開発した 24B3 抗体は、AD 発症に寄与すると考えられる毒性立体構造を持つ A β 42 に対して選択的に反応することから、AD 診断の新しいツールになる可能性があると考えています。今後は、24B3 抗体による毒性コンホマー(毒性オリゴマー)の検出感度を上げ、脳脊髄液ではなく血液を使った AD 診断に応用すべく、研究を進めています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費助成事業 [基盤研究 (S) 課題番号 26221202、課題名 : アミロイド β の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の新しい予防戦略] および武田科学振興財団の支援を受けました。なお本研究計画は、京都府立医科大学ならびに京都大学の医の倫理委員会により承認されています。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid β 42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis

著者 : 村上一馬、徳田真樹、鈴木天志、入江由美、花木瑞穂、泉尾直孝、物部容子、赤木謙一、石井亮太郎、建部陽嗣、徳田隆彦、前田雅弘、久米利明、清水孝彦、入江一浩

掲載誌 : Scientific Reports, 6, 29038 (2016)

DOI : <http://doi.org/10.1038/srep29038>