

赤外自由電子レーザーを使ったアルツハイマー病モデルマウス治療

中村和裕

群馬大学 保健学研究科

【研究の背景】

神経変性の中で最も多いのはアルツハイマー病で、現在既に世界で 2500 万人の患者さんがいると言われている。日本では 65 歳以上の 1－3%がアルツハイマー病の患者さんである。有効な治療法は確立されていないため、非常に多くの患者さんが認知機能障害、精神症状に苦しむことになる。この疾患の病因として細胞内外のアミロイドベータの病的な凝集が上げられる。したがって治療戦略を考えたとき、アミロイドベータの凝集を解離することが有効と思われる。しかしながら、凝集体のベータシート構造は強固であり、ジメチルスルホキシドのような有機溶媒やグアニジン塩酸等の変性剤を用いない限り、シート間を解離させることは容易ではなく、アミロイドベータのベータシート構造を解離させる方法は過去に見出されていない。アルツハイマー病の治療研究として、アミロイドベータ産生に作用する酵素を標的とした生化学的な研究が盛んに行われてきたが、現在までのところ有効な治療法は確立されていない。

共同研究者の川崎博士が所属する東京理科大学が所有する赤外自由電子レーザー (IR-FEL) は、分子が持つ伸縮振動や変角振動に相当する中赤外領域 (5 マイクロメートル (2000 cm^{-1}) ～14 マイクロメートル (714 cm^{-1})) において波長可変の高出力パルスレーザー光である。申請者と共同研究者は IR-FEL の特定の波長をアミロイドベータ 42 ペプチドの凝集体に照射し電顕解析を行い、凝集体解離成功を確認した。

【目 的】

本研究では、赤外自由電子レーザーという工学的な新規手法を用いてアミロイドベータ42以外のアミロイドベータである、アミロイドベータ40およびアミロイドベータ43ペプチド凝集体を解離することができるか、もしそうであれば、アルツハイマー病モデルマウス脳切片のアミロイドベータ凝集体を解離することができるかについて調べることを目的とする。

【方 法】

アミロイドベータ 40 およびアミロイドベータ 43 ペプチド凝集体にレーザーを照射し、コンゴレッド染色、電顕および赤外顕微鏡解析によりベータシートの割合が減るかどうかを調べる。またモデルマウス (アミロイド前駆体蛋白、プレセニリン、P301 タウのトリプルトランスジェニック) 脳スライスにレーザーを照射し、脳切片に対する赤外顕微鏡解析によりアルファヘリックス、ベータシート、ベータターン、それ以外の構造物の割合を定量評価する。

【結 果】

アミロイドベータ 40 および 43 ペプチド凝集体に 6.17 マイクロメートルの波長の照射を行い、電顕、コンゴレッド染色および赤外顕微鏡を行ったところベータシート構造を有するものの割合が減ったことがわかった。また、モデルマウス脳切片の脳皮質の部位に対して同様の波長の照射を行ったところ、照射前に比べてアルファヘリックスの割合が増え、ベータシートの割合が減った。

【考 察】

我々は最近、ポリグルタミン凝集体ペプチド、および細胞内のポリグルタミン凝集体に対するレーザーの解離効果を発表した(下記参考文献)。興味深いことにアミロイドベータに対して効果のあった 6 マイクロメートルの波長がポリグルタミン凝集体の解離にも有効であった。したがって、他の凝集体、例えば、プリオン病、ハンチントン病、脊髄小脳変性症のいくつかの型、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症の原因蛋白凝集体に対しても同様の波長が解離をもたらすかもしれない。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

波長選択的な赤外レーザーは、正常タンパク質と区別してアミロイド線維のみを解離することが可能なため、薬剤を用いる生化学的な治療戦略に対し副作用が少なく生体にとり安全であると考えられる。本研究によりレーザーによる波長選択的な解離メカニズムが明らかになれば、その波長とパワー等のレーザー照射条件を汎用性のある小型テーブルトップ型レーザー装置に組み入れることにより臨床現場における治療手段としての利用に向けた開発が始まることが期待される。本提案は広くコンフォメーション病に対する治療法に新しい技術をもたらすものである。

【参考・引用文献】

Kawasaki T, Ohori G, Chiba T, Tsukiyama K, Nakamura K. Picosecond pulsed infrared laser tuned to amide I band dissociates polyglutamine fibrils in cells. *Lasers Med Sci.* 31(7):1425-31,2016. Erratum in: *Lasers Med Sci.* 31(7):1433-5,2016.