

アルツハイマーペプチドの立体構造及び凝縮性に関する研究

研究期間：平成12年度～平成13年度

研究代表者：中西 洋志 (産業技術総合研究所)

研究課題の概要

アルツハイマー病患者の大脳皮質に老人斑として現れる β -アミロイドの沈着物質の構造と機能を解明するために、その β -アミロイドペプチドの立体構造及び水溶液中での動的挙動の解明を行い、アルツハイマーペプチド分子の構造特異性及び凝縮性を明らかにし、 β -アミロイド凝縮防止物質のモデル化を目指した。

(1)総評

高齢社会を迎え、アルツハイマー病などの痴呆性疾患の成因解明は急務である。本研究は、アルツハイマー病の成因として重要と考えられている β -アミロイド(A β)線維の立体構造を明らかにし、その凝集機構を物理化学的に解明しようとする、ストックホルム大学(スウェーデン)との二国間型国際共同研究である。本研究においては、A β ペプチドの数種類のフラグメントをモデルペプチドとして用い、NMR法、CD法、RMD法などの物理化学的手法を用いて、水溶液中における立体構造を明らかにし、特にA β (12-24)の構造が酸性側においてpH依存的に変化、凝集することを明らかにした。また、A β 凝集抑制物質開発とその検定への道を開き、ある種の糖鎖化合物が実際に凝集を抑制することを見いだした。本研究は、所期の目標の達成度、研究成果などの評価から、総合的に一定の成果が得られた研究と評価されたが、本研究を遂行するにあたり、必ずしも国際共同研究であることが重要な役割を演じたとは評価されなかった。<総合評価：b>

(2)各テーマにおける評価結果

本研究においては、アルツハイマー病の病因として重要と考えられている、脳における老人斑の主要構成成分であるA β 線維の水溶液中における立体構造と、それが凝集する物理化学的要件を検索すること、またその凝集が阻害される検定法の開発および凝集阻害物質の開発を目的としている。この、所期の目的を達成するために、本研究においては、A β 線維のフラグメントペプチドをモデルペプチドとして用い、それらの水溶液中での立体構造と、それが凝集する様相を、NMR法、CD法、RMD法などの物理化学的手法を用いて検討した。その結果、水溶液中における立体構造が明らかにされ、さらに、A β (12-24)の構造が酸性側においてpH依存的に変化、凝集することを明らかにした。また、物理化学的手法を用いてA β 凝集抑制を検定するための方法論の確立へ向けた道を開き、実際にある種の糖鎖化合物がA β (12-24)の凝集を抑制することを見いだした。

このように、本研究の目標設定、研究体制は概ね適切であり、研究代表者の指導性も概ね発揮されている。さらに上述したような研究経過から、所期の目標を概ね達成し、その成果も科学的・技術的価値および波及効果についても概ね高く評価された。原著論文の発表数は5件、口頭発表は11件であり、そのうち国外での発表はそれぞれ4件、3件と、情報発信も概ね行われたと評価された。海外機関との交流も活発に行われ、その協力体制(受け入れ体制、関係の対等さ)という点に関しても概ね良好と評価された。

