

中赤外光による神経変性疾患関連アミロイドの解離と形態異常改善

中村和裕

群馬大学大学院保健学研究科

パーキンソン病、アルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症、ポリグルタミン病などの神経変性疾患では、神経機能異常、神経細胞死が見られる。それぞれの疾患の原因タンパクが病的に凝集し、神経細胞に対して毒性を発揮することがその病因である。全ての神経変性疾患に対する根本的な治療法ははまだ開発されていない。私は赤外光を使った治療法開発を目的とした研究を行っているが、中赤外領域の波長の光の照射が、複数の神経変性疾患原因タンパクの凝集解離をもたらした例について、本研究会で発表する。

本研究を開始する前に、ケラチン、インスリンなど他のタンパクの凝集の程度が中赤外領域の特異的な波長の光（6ミクロン前後）によって変化するという知見が川崎らの発表によりわかっていたため、神経変性疾患原因タンパクの凝集解離を目的とした本研究においても、6ミクロン前後の波長の光を照射することにした。実際にアルツハイマー病の原因であるアミロイドβ凝集ペプチドに対して5.0-7.2ミクロンの波長の光を照射したところ、約6ミクロンの光の吸収エネルギーが最も高かった。この波長の光は、アミロイドβペプチドのタンパク2次構造の内、βシート構造の割合を減少させ、アミロイドの量を減少させ、また、電顕解析で、フィブリル構造のものを減少させた。マウス脳切片に照射したときにも、βシート構造を持つタンパクの割合が低下した。解離効果の機序として、水分子による分子間水素結合の状態が照射により変化したことを示唆するデータが得られた。

同様に、ポリグルタミン病の原因であるポリグルタミン凝集体解離に対しても6ミクロンの波長の光が有効であった。グルタミンが69個反復した凝集ポリグルタミンペプチドそのものに対して、効果をもたらしたのみならず、その凝集ペプチドを内部に持つ培養細胞に対して照射を行った場合においても、凝集解離効果がみられた。

神経細胞内でポリグルタミンが凝集体を形成すると、神経細胞の突起退縮等の形態異常が認められる。実際に神経様分化が完成し、突起が最大まで伸びた細胞にポリグルタミン凝集体を導入すると、突起が退縮し、また、その凝集体を神経様分化前の細胞に導入すると、突起伸長が阻害される。これらの細胞に6ミクロンの光を照射したところ、突起退縮と突起伸長阻害の両方を軽減することができた。

以上の結果から、中赤外光は細胞内のアミロイドを解離させ、また、アミロイドによる細胞機能異常を軽減させることができると言える。今後は、アミロイドを体内に持つ動物に対して同様の波長の光を照射し、治療効果を調べる予定である。