

〈シンポジウム 2—2〉神経変性疾患研究の焦点—新たな病的因子の登場と臨床への展望—

## アルツハイマー病発症病態基盤をなす神経毒性 A $\beta$ オリゴマー

松原 悦朗

(臨床神経, 48 : 906, 2008)

Key words : アルツハイマー病, A $\beta$ , オリゴマー

アルツハイマー病の病態生理においては A $\beta$  の異常凝集ならびに神経細胞毒性発現が, 神経原線維変化, 神経細胞脱落へと続く一連の病的カスケードの引き金となり, 認知症をひき起こすと考えられている. このアミロイドカスケード仮説の中核をなす責任分子が, A $\beta$  重合分子 (A $\beta$  オリゴマー) である. われわれは A $\beta$  オリゴマーのみの選択的な制御を目的としてその特異的モノクローナル抗体を開発し, インビボにおいてその標的分子たる神経毒性 A $\beta$  オリゴマーがアルツハイマー病の発症病態や神経変性に如何に関与するか, その直接的病態機序解明を試みた. アルツハイマー病モデルマウスを

もちいた前臨床試験において, A $\beta$  オリゴマーを特異的に制御すると, 見事にアルツハイマー病の発症病態予防がなされることが明らかとなった. この結果は, A $\beta$  オリゴマーがアルツハイマー病患者脳における神経細胞障害誘導の物質的基盤であるとの仮説を裏付けたインビボにおけるはじめての直接的な傍証であり, アルツハイマー病における治療標的は神経毒性 A $\beta$  オリゴマーにあることを実証したものである. 本講演においては抗体の開発から前臨床試験までわれわれの研究成果を中心に紹介し, 神経毒性 A $\beta$  オリゴマーの分子的意義を考察したい.