

<シンポジウム 02—3>アルツハイマー病の分子治療戦略：新しい視点を求めて

分子シャペロン誘導剤のアルツハイマー病治療への応用

工藤 喬

(臨床神経 2011;51:889)

Key words : 小胞体ストレス, シャペロン, 脳虚血, アポトーシス, アルツハイマー病

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする神経変性疾患の共通するメカニズムとして、折り畳みが不整な蛋白 (unfolded protein) が神経細胞内に蓄積することが指摘される。小胞体 (ER) ストレスは、unfolded protein の蓄積によって生じるため、神経変性に強く関与していると考えられ、創薬の1つのターゲットである。ER ストレスに対する反応として、蛋白翻訳抑制、分子シャペロン誘導、そしてプロテアソームによる unfolded protein の分解が生理的に活性化され、ストレスを回避するが、これらの反応をサポートすることは治療法に繋がる可能性がある。

われわれは ER ストレス反応機構のひとつである分子シャペロン誘導を人為的に行い、ストレスからの離脱を図ること

で、AD の治療に応用しようとした。分子シャペロン BiP のプロモーターを用いた解析から、われわれは BiP 誘導剤 (BIX : BiP inducer X) を得た。細胞実験から、BIX は BiP のみ誘導し、他の ER ストレス反応分子を誘導させない事が示された。また、BIX で処理した細胞は ER ストレスに耐性を示し、ER のアポトーシス誘導分子の発現を抑える事が示された。さらに、マウスの脳室に BIX を前投与し、脳虚血を負荷すると梗塞巣の面積の減少をもたらし、神経症状の軽減がみとめられた。この BIX の効果は、梗塞周辺領域で ER のアポトーシス誘導分子の発現を抑えることによることが示された。以上のように、BIX は ER ストレスから生じるアポトーシスを抑制し、AD の治療薬になることが示唆された。

Abstract

Molecular chaperone inducer: a possible treatment for Alzheimer disease

Takashi Kudo, M.D.

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2011;51:889)

Key words: ER stress, chaperone, cerebral ischemia, apoptosis, Alzheimer disease