

## 要 旨

アミロイド  $\beta$  蛋白 (A $\beta$ ) の重合と蓄積はアルツハイマー病 (AD) 成立の最初期に生じる病的事象である。アミロイド前駆体蛋白の生理的代謝によって切り出された A $\beta$  が脳内において、どのような機序によって重合を開始し、AD 患者が示す臨床症状とも関連した時空間的特性をもって蓄積するのかが AD 病態の本質とも関わる解明すべき課題である。我々は、20 年以上前に、早期の AD 病変を示していた剖検脳に興味深い特性を有する A $\beta$  分子を見出した。その後、この A $\beta$  分子は神経細胞膜上に発現されるガングリオシドとの複合体 (ganglioside-bound A $\beta$ , GAB) であること、GAB は単体としての A $\beta$  やアミロイド化した A $\beta$  とは異なる二次構造をもち、可溶性 A $\beta$  の重合を著しく促進するシード作用を示すことが確認された。さらに興味深いことに、GAB 形成に重要な役割を果たす局所の脂質環境の如何が、ヒト脳における A $\beta$  蓄積の空間的特性の基盤になることが示された。現在、これらの実験的事実を踏まえ、GAB 標的とする A $\beta$  重合阻止薬開発に向けた探索研究を進めている。一方、我々は島津製作所との共同研究により、脳内における A $\beta$  重合/蓄積を予測しうる血液バイオマーカーの開発を 5 年にわたり続けている。これまでの研究から、本血液バイオマーカーはアミロイド PET イメージングの結果と高い精度で一致することが確認され、AD 治療薬/予防薬開発に貢献しうる世界標準のバイオマーカーへの展開を目指して、さらに研究開発を続けている。本シンポジウムでは、以上の我々の A $\beta$  重合に関するこれまでの研究成果を紹介させて頂き、皆さんと議論できれば幸いである。

### 参考文献

1. Yanagisawa K., Odaka A., Suzuki N., and Ihara Y.  
GM1 ganglioside-bound amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ): A possible form of preamyloid in Alzheimer's disease. *Nature Med* 1:1062-1066, 1995
2. Hayashi H., Kimura N., Yamaguchi H., Hasegawa K., Yokoseki T., Shibata M., Yamamoto N., Michikawa M., Yoshikawa Y., Terao K., Matsuzaki K., Lemere C.A., Selkoe D.J., Naiki H. and Yanagisawa K.  
A seed for Alzheimer amyloid in the brain. *J Neurosci* 24: 4894-4902, 2004
3. Matsuzaki K., Kato K. and Yanagisawa K.  
A $\beta$  polymerization through interaction with membrane gangliosides. *Biochim Biophys Acta* 1801: 868-877, 2010
4. Oikawa N., Matsubara T., Fukuda R., Yasumori H., Hatsuta H., Murayama S., Sato T., Suzuki A. and Yanagisawa K.  
Imbalance in fatty-acid-chain-length of gangliosides trigger Alzheimer amyloid deposition in the precuneus. *PLoS ONE* 10(3):e0121356, 2015
5. Nakamura A., Kaneko N., Villemagne VL., Kato T., Doecke J., Dore V., Fowler C., Li Q-X., Martine R., Rower C., Tomina T., Matsuzaki K., Ishii K., Ishii K., Arahata Y., Iwamoto S., Ito K.,

Tanaka K., Masters CL. and Yanagisawa K.

High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease.

*Nature* 7691:249-254, 2018

6. Yamasaki Y., Tsuda L., Suzuki A. and Yanagisawa K.

Induction of ganglioside synthesis in *Drosophila* brain accelerates assembly of amyloid  $\beta$  protein.

*Scientific Reports* 8: 8345, 2018

7. Matsuzaki K., Kato K. and Yanagisawa K.

Ganglioside-mediated assembly of amyloid  $\beta$ -protein: roles in Alzheimer's disease. In: ***Progress in Molecular Biology and Translational Science*** Volume 156 Gangliosides in Health and Disease.

413-434, 2018 (edited by Ronald L. Schnaar and Pablo H.H. Lopez: published by ELSEVIER Academic Press)