

提出日:2025 年 4 月 30 日

## 2024 年度 Bio-SPM 技術共同研究事業

## 研究成果の概要

実験課題名		ALZ-801 および $\alpha$ シヌクレインがアミロイド $\beta$ 蛋白凝集系に及ぼす効果の検討	
申請者 (実験責任者)	氏名	小野賢二郎	
	所属機関名・部局名	金沢大学・脳神経内科	
	職名	教授	
利用した Bio-SPM 技術 (該当の技術の右欄に○)		<input type="checkbox"/>	原子分解能/3D-AFM
		<input type="radio"/>	高速 AFM
		<input type="checkbox"/>	SICM
		<input type="checkbox"/>	細胞測定 AFM
NanoLSI 受入担当教員名		中山隆宏	
<p>神経変性疾患ではアルツハイマー病ではアミロイド <math>\beta</math> (<math>A\beta</math>)、リン酸化タウ、<math>\alpha</math>-シヌクレイン (<math>\alpha S</math>) といった蛋白が異常凝集して蓄積する。これらの蛋白が凝集する過程を解明することは神経変性疾患の病態解明および治療薬の開発に必要である。低分子化合物や異種蛋白が <math>A\beta</math> の凝集動態と構造に及ぼす影響を以下 2 つのテーマに分けて解析した。</p> <p>A) ALZ-801 が <math>A\beta</math> 凝集に及ぼす影響の解明</p> <p>ALZ-801 は現在 APOE<math>\epsilon</math>4/4 の早期 AD 患者に対して第 3 相臨床試験が進行している。本研究では高速 AFM を用いて ALZ-801 が <math>A\beta</math> 凝集に及ぼす影響を単一線維レベルで観察した。10%の <math>A\beta</math>42 シードを含む <math>A\beta</math>42-low molecular weight (LMW) 溶液に ALZ-801 を混注して凝集させると、線維伸長の抑制がみられた。また、<math>A\beta</math>42-LMW 溶液をチューブ内で凝集させた際に形成された球状凝集体の大きさは、ALZ-801 を添加している場合は添加していない場合と比較して有意に大きかった。ALZ-801 は球状凝集体の形成を促し、<math>A\beta</math>42 の線維伸長を抑制すると考えられた。本研究の成果は The FASEB Journal にて受理、出版された (Muramatsu D, et al. FASEB J. 2025;39:e70382. doi: 10.1096/fj.202402622R.)。</p> <p>B) <math>A\beta</math> と <math>\alpha S</math> の共凝集動態の解明</p> <p>認知症を伴うパーキンソン病の脳病理では、<math>\alpha S</math> が凝集したレビー小体や <math>A\beta</math> が凝集した老人斑の合併病理が報告されている。本研究では高速 AFM を用いて <math>\alpha S</math> シードと <math>A\beta</math> モノマーから形成される凝集体の詳細な構造の観察やその形成過程のリアルタイム観察を行った。チューブ内で 10%の <math>A\beta</math>42 シードあるいは <math>\alpha S</math> シードと <math>A\beta</math>42-LMW 溶液の凝集反応を行い、反応液を取り出して高速 AFM にて観察したところ、凝集開始から 2 時間後には球状凝集体が観察されたが、<math>A\beta</math>42 シードを混注した場合と <math>\alpha S</math> シードを混注した場合で凝集体の大きさに有意な差はみられなかった。また、<math>A\beta</math>42 シードあるいは <math>\alpha S</math> シードと <math>A\beta</math>42-LMW 溶液の凝集反応を高速 AFM にてリアルタイムに観察したところ、<math>A\beta</math>42 シードを用いた場合よりも <math>\alpha S</math> シードを用いた場合の方が線維伸長は遅かった。また、<math>\alpha S</math> シードの周囲で線維伸長がみられたが、<math>\alpha S</math> シードからの線維伸長はみられなかった。</p>			

※本様式 3 は、“事業成果報告”として、NanoLSI Web サイトにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限:2025 年 5 月 9 日(金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先:金沢大学 WPI-NanoLSI Bio-SPM 技術共同研究事業担当係 国岡 E-mail: [nanolsi\\_openf01@ml.kanazawa-u.ac.jp](mailto:nanolsi_openf01@ml.kanazawa-u.ac.jp)