

予防と健康レポート

はじめに

このレポートは、予防と健康の講義での2本のビデオの内容と選んだキーワードから検索された3種類の論文の内容についてまとめたもので、さらに『精神疾患とエピジェネティクス』『糖鎖と神経・筋疾患,病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とグングリオシド』『統合失調症の発達障害仮説とドパミン神経栄養因子』の3つの内、2つ目の『糖鎖と神経・筋疾患,病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とグングリオシド』の内容に非常に興味を持てた。1つ目の『精神疾患とエピジェネティクス』は完全な結論まで達していなかったこともあり、主張が明確で、3年の1学期の病理学の間テストの範囲でもあるアルツハイマー病についての研究論文である『糖鎖と神経・筋疾患,病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とグングリオシド』についてレポートをまとめた。



選んだキーワード

公害・神経細胞

最初は中毒・ニューロンであったが、興味を持てる論文がなかったため途中でキーワード変更を行った。

選んだ論文の内容の概略

▼論文1

「精神疾患とエピジェネティクス」

著者：加藤忠史(理化学研究所脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム)、岩本和也

エピジェネティクスの関与が精神疾患の病因として示唆されており、統合失調症患者の死後脳ではオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の発現が広範に低下。オリゴデンドロサイト特異的転写因子 SOX10 の DNA メチル化がこれと関連しており、さらに reelin 遺伝子の DNA メチル化亢進が患者での GABA 作動性ニューロンの機能障害と関連しているという報告もある。また、一卵性双生児不一致例における DNA メチル化差異を探索する研究が行われており、興味深い結果が得られつつあるが、**まだ結論が出ておらず解析中である。**

[医学のあゆみ](0039-2359)215 巻 2 号 Page137-140(2005.10)

▼論文2

「糖鎖と神経・筋疾患,病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とガングリオシド」

著者：松崎勝巳(京都大学 大学院・薬学研究科薬品機能解析学分野)、柳澤勝彦

アミロイドβ蛋白質の重合とそれによる神経細胞毒性発現がアルツハイマー病の発症に重要な役割を果たしており、筆者らはアミロイドβ蛋白質の脳内重合機構の解明を目指して研究を進めた結果、アルツハイマー病初期病変を示す脳に選択的に GM ガングリオシドに結合したアミロイドβ蛋白質を発見。GM ガングリオシドに結合したアミロイドβ蛋白質は特異的な分子特性を示し、脳内におけるアミロイドβ蛋白質重合のシードである可能性が出てきた。GM ガングリオシドに結合したアミロイドβ蛋白質の形成機構についても、GM ガングリオシドのクラスター形成が重要な役割を果たし、シード能の基盤となるアミロイドβ蛋白質構造変化は結合するガングリオシド分子種に大きく依存することが明らかとなり、**アミロイドβ蛋白質重合におけるガングリオシドの役割を指示する結果が得られた。**そして形成機構の著者イメージを示された。

[蛋白質・核酸・酵素](0039-9450)49 巻 15 号 Page2463-2467(2004.11)

「統合失調症の発達障害仮説とドパミン神経栄養因子」

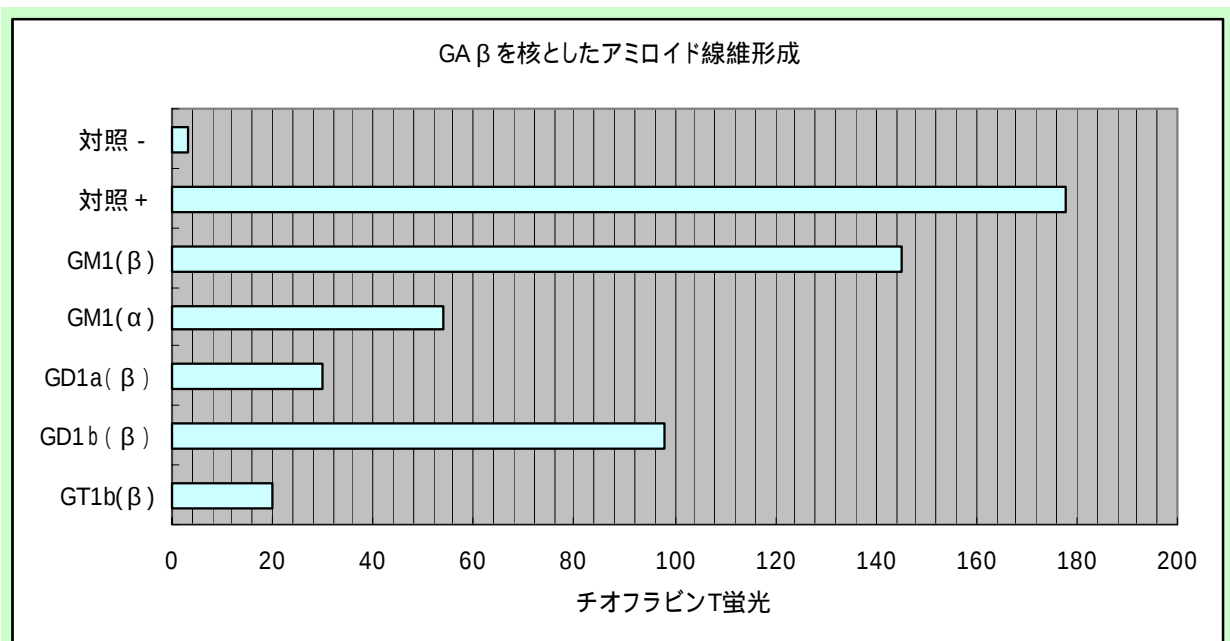
著者: 那波宏之 (新潟大学脳研究所 分子神経生物学分野)、柿田明美

統合失調症は人口の約1%が罹患する一般的な疾患であるが、その原因はほとんど判っていない。糖尿病と同様に生育環境と遺伝の両者が関与すると考えられていて、環境要因としては母体のウイルス感染や周産障害、出産時虚血、幼児ストレスなどが要因として挙げられている。興味のあることに周産障害により胎盤から著しく産生されるサイトカインは中脳ドパミンに対する神経栄養因子であるため、脳血液関門が完成していない妊娠後期の以前にこのようなことが起きますと、これらの神経栄養因子が発達中のドパミン神経に直接作用するはずである。そこで、生まれたての新生ネズミにこれら栄養因子を末梢から連続投与してやると脳に到達して中脳ドパミン神経の発達を障害した。さらにこれらの動物は、その成熟後にさまざまな統合失調症モデルとしての認知行動異常を呈するようになったが、それらの障害は抗精神病薬で改善された。**結果、古典的な仮説「ドパミン機能障害仮説」と近年流行になっている「脳発達障害仮説」の両者を含有する新しいモデル(ドパミン栄養因子を用いた統合失調症モデル)が示された。**

【細胞】(1346-7557)37 巻 14 号 Page565-568(2005.12)

選んだ論文の内容と、ビデオの内容から、自分自身で考えたことを、 将来医師になる目で据えた考察

今回読んだ3つの論文のうち、『糖鎖と神経・筋疾患,病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とガングリオシド』は非常に興味を持てる内容であった。アルツハイマー病の患者の神経細胞間に見られる老人斑(senile plaque)を構成するアミロイドβ蛋白質(Aβ)の形成機構のを調べる研究で、本来可溶性であるAβは単体では特別な生理作用は示さないが、何らかの原因で重合すると神経細胞に対して強い毒性を発揮する。一般的にAβ量の増加が重合を促すと考えられているが、逆を示す研究も明らかになっており、様々な因子が推測される。そのなかで筆者はアルツハイマー病の初期病変に選択的にGM1ガングリオシドと結合したAβが形成されているのを発見し、「AβはGM1ガングリオシドと結合して構造変化を獲得し、その結果、可溶性Aβの重合を促進するシードとなる」という仮説を立てられた。また種々のガングリオシドについてチオフラビン蛍光実験を行ったところ(下グラフ)、凝縮核となるものがない場合は対照-(何も入っていない)に近い蛍光、凝縮核となるものがある場合は対照+(超音波粉碎した微量のアミロイド線維)に近い蛍光がはっきりと得られたため、βシート形成条件でGAβが強い凝集核として働くことが明らかとなった。

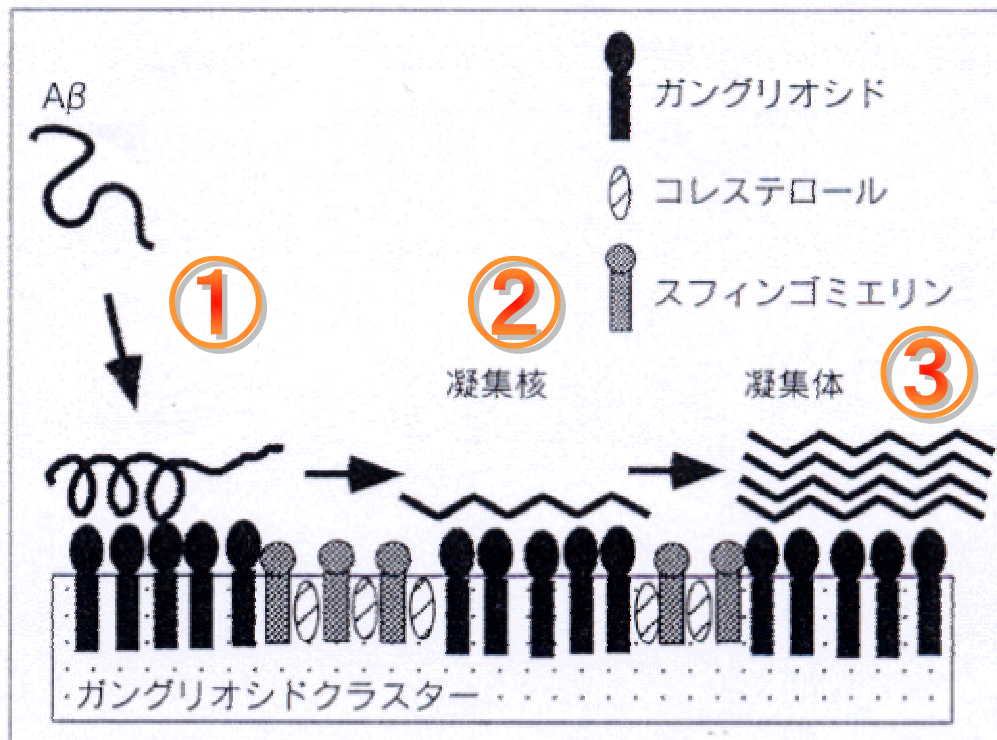


Aβ溶液(15μM)を種々の凝集核存在下37℃で24時間インキュベートし、ThT 蛍光強度を測定。

また筆者は別の自身の論文(参考文献11~13)でガングリオシドとAβの相互作用についても、Aβが生理的な塩濃度・pHの条件化は、ホスファチジルコリンやスフィンゴミエリン、ホスファチジルセリンなどのリン脂質には結合せず、ガングリオシドを含む膜に特異的に結合することを明らかにしており、Aβがガングリオシドに結合すると、Aβ/ガングリオシド比の増加に伴って、αヘリックスに飛んだ構造から、βシートに富んだ構造に転移することを見出した。脳内におけるAβの蓄積には環境要因が大きな役割を果たしておりことが分かった。

また最後に筆者は今だに発生機序不明のアミロイド沈着について、 $A\beta$ による ganglioside クラスターの特異的な認識がアルツハイマー病の発症の鍵を握っているとし、下図のような ganglioside 結合型 $A\beta$ の形成機構のイメージを示した。

- ① 正常な状態では細胞表面に ganglioside は生成しておらず、したがって $A\beta$ は膜に結合しない。
- ② 病的状態では、コレステロール含量の増加などによって ganglioside クラスターが形成され、これを認識して $A\beta$ が結合する。
- ③ 結合量が少ないときは、 $A\beta$ は α ヘリックスに富んだ構造をしているが、結合量が多くなると、 β シートに富んだ構造に変化し、核となり可溶性 $A\beta$ を次々を凝集する。



まとめ

今回読んだ3つの論文で、『糖鎖と神経・筋疾患病態モデル アミロイドβ蛋白質重合とガングリオシド』は興味が持てた要因をあげるならば「個人的に興味を持てた」「著者の主張が分かりやすく読みやすかった」ことがあげられる。講義中にみた NHK の水俣病のビデオも個人的に NHK は好きで興味が持て、水俣病患者への差別や国のずさんな対応を知ることができ、新しい知識を手に入れることができた。今回のレポートは付属図書館で論文を調べてパソコンで提出という今までにないタイプであったので、新しい知識の手に入れる方法を知ることができた。今後物事を調べることがあれば積極的に利用していきたいと思うが、まずは色々物事や現象に興味を持つことが大切だと今回のレポートと改めて思った。また疑問や矛盾が生じたときは、仮説を立ててその仮説について検証し、真実を明らかにしていくことの大切と面白さを知ったように思う。