

M20230731\_02\_Rensselaer

アルツハイマー病に新しい潜在的薬剤標的

レンセラー工科大学(Rensselaer Polytechnic Institute)生物学科学教授、Chunyu Wang, Ph.D.,は、アルツハイマー病の研究内容に、Angewandte Chemie で意義深い研究成果を付け加えた。



レンセラー博士課程学生、筆頭著者、Dylan Mahを含む研究チームとともに Wang は、ApoE, 即ち Apolipoprotein E と ヘパラン硫酸(HS)の相互作用について 今日までで最も包括的な研究を行った。ApoE は、脂肪と組み合わせてコレステロールを体中に輸送するタンパク質。ヘパラン硫酸は、細胞表面に存在する糖分子で、細胞通信で重要な役割を担う。変形 ApoE, ApoE4,は、晩期発症アルツハイマー病で最も重大な遺伝的リスク。

「ApoE4 がアルツハイマー病リスクを増やす理由の探求は極めて興味深い」(Wang)。

研究チームは、ApoE4 だけでなく、最も一般的な遺伝子型 ApoE3、2つの保護アイソフォーム ApoE2 と ApoE Christchurch も調べた。チームは、HS の 3-O-sulfo (3-O-S) 変異が、ApoE/HS 相互作用に重要であることを発見した。全ての ApoE のアイソフォームは 3-O-S を認識するが、その相互作用の強さの違いは、アルツハイマー病リスクに強い相関がある。

「最初のグリカンアレイ実験、これは基本的にその上に様々なヘパラン硫酸オリゴサン収集を持つチップであり、この実験でわれわれは、その上に ApoE を流した。それがタオタンパク質に非常によく似た結合パターンを持っていることを目にして、われわれは非常に驚いた。それは、3-O 硫酸化構造と非常によく結合している」(Mah)。

タオタンパク質は、アルツハイマー病を含む多くの神経変性疾患に関係している。

チームの成果は、その病気の進行を遅らせる新しい潜在的な薬剤標的を示唆している。ヘパラン硫酸 3-O トランスフェラーゼという硫酸化に関係する酵素である。

次にチームは、ApoE/HS 相互作用の 3D 構造モデルを開発し、細胞培養と動物モデルにおけるこの相互作用を調べることで ApoE-HS の観察を深める計画である。

「アルツハイマー病は、非常に多くの側面があるので極めて複雑である。研究すればするほど、ますます興味が湧いてくる」(Eang)。

「最終的にわれわれは、人々が独立して生活を続けられるように、アルツハイマー病の病状を阻止し、十分に軽減したいと考えている。その病気が分子基盤にどのように働くかを理解することは、新た

な治療の発見には、実に重要である」。

「人口が高齢化するにつれて、Dr. Wang のアルツハイマー病についての研究は、ますます重要になっている」と Deepak Vashishth は話している。同氏は、Wang がメンバーになっているレンセラーの Shirley Ann Jackson, Ph.D. Center for Biotechnology and Interdisciplinary Studies のディレクター。「この侵襲性の病気と闘う新しい潜在的な薬物標的は、米国の 600 万の患者だけでなく、その家族や介護者にとっても極めて素晴らしいものである」。