

非平衡流動場が A β -脂質膜相互作用におよぼす影響の顕微鏡観察

(山形大院理工¹・山形大理²) ○安部 光洋¹・飯田 茜¹・並河 英紀²

Microscopic observation on the effect of non-equilibrium flow on A β -lipid membrane interaction (¹Graduate School of Sci. and Eng., Yamagata Univ., ²Faculty of Science, Yamagata Univ.) ○Mitsuhiro Abe,¹ Akane Iida,¹ Hideki Nabika²

Alzheimer's disease is accompanied by aggregation and accumulation of amyloid β (A β), whose molecular mechanism is important in the development of treatment and drug discovery. In previous studies, it has been studied in closed systems such as a petri dish where the monomer concentration decreases due to aggregation. However, since the brain is an open system with a continuous production of A β from precursor protein, the monomer concentration does not decrease by the aggregation. This inconsistency between in-vivo and in-vitro environments hinders the elucidation of the molecular mechanism. In this study, we conducted experiments in a microchannel where continuous A β inflow and outflow are possible. It was confirmed that a non-equilibrium flow played a major role in the formation and growth of A β aggregates (Fig. 1). Furthermore, it was suggested that a part of the lipid membrane formed a complex tissue with the aggregate, with thinning the lipid membrane. The results of this study are considered to be due to the combined effects of the open system on suppressing the decrease in monomer concentration, the toxic conformation of A β by media flow, and the promotion of nucleation and growth processes.

Keywords : Non-equilibrium Flow; Amyloid beta; Aggregation; Lipid Membrane

アルツハイマー病はアミロイド β タンパク (A β) の凝集・蓄積を伴い、その分子機構解明は治療・創薬開発において重要であるため多くの研究が進められている。しかしながら、その多くはシャーレなど閉鎖系にて行われており、反応時間とともに A β 凝集・蓄積が平衡に達し見かけの反応が停止する。一方、実際の脳内では A β 前駆体蛋白質から連続的に A β モノマーが供給され、反応が進行しても A β モノマー濃度が低下せず A β 凝集・蓄積が進行し続ける非平衡開放系となっている。この in-vivo と in-vitro の乖離が分子機構解明の障害となっているため、本研究では、in-vivo に近い条件で実験を行うために、連続的な A β の流入・流出が可能な非平衡開放系マイクロ流路での実験系を駆使し、人工膜上での A β の凝集・線維化に対する影響を検討した。その結果、平衡閉鎖系では低面積な線維状凝集体のみ形成したのに対し、非平衡開放系では凝集体が大きく高面積化する様子が観察され、非平衡流動が A β 凝集体の形成・成長を促進することが確認された (Fig. 1)。さらに、脂質膜の一部が A β 凝集体と複合的組織体を形成し、脂質膜が薄化する様子も観察された。本結果は、開放系によるモノマー濃度低下抑制効果に加え、媒体流動による A β の毒性コンホマー化や核形成・成長過程の促進が複合的に影響を及ぼしたものであると考えられる。

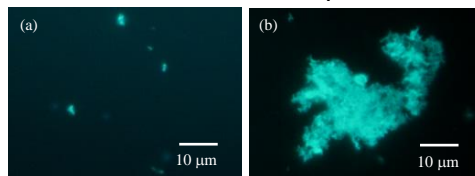


Fig. 1. (a) 平衡閉鎖系と (b) 非平衡開放系で観察された A β 凝集体の蛍光顕微鏡画像。