

超音波による蛋白質の凝集制御 ～認知症の早期診断技術の確立を目指して～

Controllable Protein Aggregation with Ultrasonic Irradiation for Early Diagnostics of Neurodegenerative Diseases

阪大基礎工 ○荻 博次

Osaka Univ.

E-mail: ogi@me.osaka-u.ac.jp

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においては、それぞれの疾患に特有の蛋白質が脳内で凝集して沈着し、細胞毒性を発することにより発症することが知られている。現在、これらの凝集体をターゲットとした凝集抑制治療の治験が急速に実施されており、疾患進行の抑制においては一定の成果が得られることが期待されている。しかし、侵襲性の低い確定診断法が存在しないため、疾患がある程度進行してから認知症と診断されることも多く、脳神経細胞の多くが失われた段階での治療効果は低い。したがって、凝集抑制治療を効果的に機能させるためには、疾患早期における確定診断技術の確立が必須の課題である。

例えば、アルツハイマー病においては、アミロイド β ($A\beta$) と呼ばれる分子量 4,500 程度のペプチドがターゲットとなる。健常者においても $A\beta$ を体内に有するため、通常のアッセイを用いて $A\beta$ の濃度を評価したとしても、疾患との相関を得ることは難しい。重要なことは、体内に $A\beta$ の凝集能が高いかどうか、そして、 $A\beta$ の凝集を促進する因子が存在するかどうかであり、つまり、体内環境における $A\beta$ の凝集能を評価する必要がある。ところが $A\beta$ の凝集能は、通常、極めて低く、室温において生理濃度の $A\beta$ 溶液を数日インキュベーションしても凝集反応を観測することは難しい (アルツハイマー病が通常高齢者に多いのはこのためである)。したがって、微量な蛋白質においても、その凝集を飛躍的に加速する技術が必要であり、これこそが、蛋白質の凝集能を迅速に評価することのできる手法となり得る。

我々は、超音波が $A\beta$ 等の蛋白質の凝集反応を劇的に加速することを見出した^{1),2)}。水中にハイパワーの超音波を照射するとキャビテーション気泡が発生する。気泡は超音波の周期に応じて成長と圧壊を繰り返す。成長時に溶液内の蛋白質を吸着し、その後、蛋白質を吸着したまま急速に圧壊することにより、蛋白質の局所濃縮を実現し、さらに、圧壊時の高温環境により、通常では起こりにくい凝集体の核生成を誘発する。この原理により、 $A\beta$ の凝集反応の速度定数を 850 倍にまで上昇させた²⁾。

本講演においては、様々な蛋白質に対して最適化した超音波と溶媒条件により凝集反応がどのように加速されてゆくか、また、そのメカニズムや生成された凝集体の形態や機能について議論する。

¹⁾ K. Uesugi *et al.*, *Jpn. J. Appl. Phys.* **52**, 07HE10 (2013).

²⁾ K. Nakajima *et al.*, *Sci. Rep.* **6**, 22015 (2016).