



Title	超音波によるアミロイド β ペプチドの凝集加速現象の機構解明
Author(s)	中島, 吉太郎
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61821
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (中島 吉太郎)	
論文題名	超音波によるアミロイド β ペプチドの凝集加速現象の機構解明
論文内容の要旨	
<p>アルツハイマー病は、アミロイドβ(Aβ)というタンパク質の凝集体が原因で発症する認知症である。Aβ凝集体は、認知機能の低下が始まる15年前から脳に沈着し、神経毒性を発することでアルツハイマー病を引き起こす。このことから、Aβの凝集反応を早期に検出する手法の確立がアルツハイマー病の解決に多大な貢献をもたらすと考えられるが、そのような手法は存在しない。Aβの重要な凝集形態にアミロイド線維があげられる。線維形成反応は生体内で数10年という時間を要し、この反応の遅さが研究の妨げになり、その性質に関して未解明のことも多く残る。近年、線維形成反応が超音波照射により劇的に加速されることが明らかになった。この反応は、アミロイド線維を迅速に形成し、統計的な実験を可能にするだけでなく、アルツハイマー病の早期診断法としての応用も期待される。しかし、凝集加速反応の機構に関する研究はなく、その機構は明らかでない。そこで、本研究では、この機構を解明することを目指す。初めに、線維形成のモデルタンパク質として優秀なインスリンに対し、超音波照射実験を行い、凝集加速現象における支配的因子の特定に取り組んだ。超音波照射は様々な凝集加速に貢献しうる効果をもたらすが、その中でもキャビテーションが機構の根幹を担うことが明らかになった。次に、Aβの凝集反応の超音波周波数依存性を調査し、30 kHz付近に凝集核生成を加速するための最適周波数が存在することを明らかにした。また、音圧も最適化することにより核生成の反応速度定数を静置条件と比較して約1,000倍に上昇させることに成功した。そして、キャビテーションの圧壊イベントに着目した凝集加速モデルを提案した。このモデルに基づき、核生成の反応定数を理論的に算出し、実験結果の傾向を再現することに成功した。また、超音波の有する特異な線維化能力を用いて2種類のAβオリゴマーに関する調査を行い、その凝集反応における位置づけに関して知見を得た。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (中島 吉太郎)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主査 教授	平尾 雅彦
	副査 教授	和田 成生
	副査 教授	出口 真次
	副査 教授	後藤 祐児 (蛋白質研究所)
	副査 准教授	荻 博次

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病は、アミロイド β (以下、A β)というタンパク質の凝集体が原因で発症する認知症である。A β 凝集体は、認知機能の低下が始まる15年前から脳に沈着し、神経毒性を発することでアルツハイマー病を引き起こす。このことから、A β の凝集反応を早期に検出する手法の確立がアルツハイマー病の解決に多大な貢献をもたらすと考えられるが、そのような手法は存在しない。A β の重要な凝集形態にアミロイド線維があげられる。線維形成反応は生体内で数10年という時間を要し、この反応の遅さが研究の妨げになり、その性質に関して未解明のことも多く残る。近年、線維形成反応が超音波照射により劇的に加速されることが明らかになった。この反応は、アミロイド線維を迅速に形成し、統計的な実験を可能にするだけでなく、アルツハイマー病の早期診断法としての応用も期待される。しかし、凝集加速反応の機構に関する研究はなく、その機構は明らかでない。

本研究では、この機構を解明することを目標とした。初めに、線維形成のモデルタンパク質として優秀なインスリンに対し、超音波照射実験を行い、凝集加速現象における支配的因子の特定に取り組んだ。この結果、超音波照射は様々な凝集加速に貢献しうる効果をもたらすが、その中でもキャビテーションが機構の根幹を担うことが明らかになった。次に、A β の凝集反応の超音波周波数依存性を調査し、30 kHz付近に凝集核生成を加速するための最適周波数が存在することを明らかにした。また、音圧も最適化することにより核生成の反応速度定数を静置条件と比較して約1,000倍に上昇させることに成功した。そして、キャビテーションの圧壊イベントに着目した凝集加速モデルを提案した。このモデルに基づき、核生成の反応定数を理論的に算出し、実験結果の傾向を再現することに成功した。さらに、超音波の有する特異な線維化能力を用いて2種類のA β オリゴマーに関する調査を行い、その凝集反応における位置づけに関して有益な知見を得た。

超音波化学およびたんぱく質生化学の分野において新しい指針を提案するものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。