

講演番号：2A37a10

講演日時、会場：3月25日 10:48～ A校舎 37会場

ビタミンCによるアルツハイマー病態の緩和

Prevention of Alzheimer-like pathologies by vitamin C *in vivo*

○村上 一馬^{1,2}、村田 央²、小澤 裕介^{2,3}、木下 憲明⁴、入江 一浩¹、白澤 卓二⁵、清水 孝彦^{2,3} (1京大院農、2都老人研、3千葉大院医、4免疫生物研、5順天大院医)

○Kazuma MURAKAMI^{1,2}, Nakaba MURATA², Yusuke OZAWA^{2,3}, Noriaki KINOSHITA⁴, Kazuhiro IRIE¹, Takuji SHIRASAWA⁵, Takahiko SHIMIZU^{2,3} (1Kyoto Univ., 2TMIG, 3Chiba Univ., 4IBL, 5Juntendo Univ.)

【目的】アルツハイマー病 (AD) の原因物質と考えられている 42 残基のアミロイド β ペプチド ($A\beta_{42}$) は、可溶性オリゴマーを形成することによって、シナプス毒性ならびに行動異常を誘発する。我々はこれまでに、細胞質ラジカルの消去能低下に伴う酸化ストレスは、 $A\beta$ のオリゴマー化を促進することで、AD 病態を悪化させることを明らかにした。¹⁾ 本研究では、ビタミンC (VC) の抗酸化機能に着目し、AD モデルマウス (J20 系統) に VC を飲水投与させて、各種 AD 様症状への効果を調べた。

【方法】 $A\beta$ オリゴマー形成能、 $A\beta_{42}$ 量、シナプトフィジン量、グルタチオン量を ELISA あるいはウェスタンブロットを用いて、酸化ストレス (タンパク質のカルボニル化) はドットブロット法にて、老人斑ならびに神経炎症を免疫組織染色実験で、また空間認知機能を Y 迷路、高架式十字迷路によって、それぞれ評価した。

【結果】実験に用いた AD マウスは、8 ヶ月齢頃から AD 様症状が現れることが知られている。そこで、6 ヶ月齢の AD マウスに 1% VC 水 (1.3 g/kg/day) を予防的に半年間与えた後、12 ヶ月齢の時点で行動試験に供し、各種生化学解析を行った。その結果、VC 投与群の AD マウスは、非投与群に比べて Y 迷路及び高架式十字迷路試験において有意な改善効果を示した。また、オリゴマー形成能、ならびに無毒性の $A\beta_{40}$ に対する可溶性 $A\beta_{42}$ 比が VC 投与によってそれぞれ顕著に減少し、これらの改善効果は酸化ストレス、シナプス毒性の緩和とよく相関していた。さらに、AD のもう一つの病理学的特徴であるタウタンパク質のリン酸化も VC 投与群において軽減されていた。しかしながら、老人斑の蓄積やそれに伴うアストログリアの異常炎症は改善されなかった。以上の結果より、水溶性ビタミンである VC は老人斑より可溶性オリゴマーを標的とすることによって、各種 AD 病態を緩和していることが示唆された。近年、がん患者への高濃度 VC の点滴療法がすでに実施されていることから、VC による副作用の心配はあまりないと考えられ、今後 VC は有望な抗 AD 薬になる可能性がある。²⁾

【参考文献】

1) Murakami, K. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 44557-44568.

2) Murakami, K. *et al.*, *J. Alzheimers Dis.* **2011**, 26, 7-18.

amyloid β , oxidative stress, vitamin C