

氏名	TABASSUM SHATERA
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第462号
学位授与年月日	平成28年3月25日
審査委員	主査 教授 和田孝一郎
	副査 教授 森田 栄伸
	副査 教授 猪俣 泰典

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病(AD)は認知症の代表的疾患で、病理学的にアミロイドβタンパク(Aβ)が線維形成し、脳内へ沈着することが特徴である。その確定診断は困難で、アミロイドを標識した positron emission tomography が用いられるが高価で汎用性に乏しい。また、Aβ沈着を改善させる治療法は確立されていない。本研究では AD の診断や治療を目的とし、近赤外(near infrared:NIR)域に吸収波長を有する phthalocyanine(Pc)誘導体を複数作製し、Aβとの相互作用を検討した。Thioflavin T アッセイによる解析から、亜鉛(Zn)錯体である $ZnPc(COONa)_8$ が量依存性に $A\beta_{1-40}$ および $A\beta_{1-42}$ の線維形成を抑制した。Dot blot 分析では、神経細胞毒性を示す Aβオリゴマーの形成を遅延させた。さらに、線維形成した $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ に作用させたところ、その凝集を抑制することにより、モノマー状態にとどめることが SDS-PAGE で明らかとなった。作用機序として CD スペクトロスコピーなどによる解析から、 $ZnPc(COONa)_8$ は Aβの疎水性を減少させることによりβシート構造の形成を阻害し、結果として Aβ凝集を抑制することが示唆された。また培養神経細胞を用いた実験から、 $ZnPc(COONa)_8$ は $A\beta_{1-42}$ による神経毒性を軽減した。以上より、 $ZnPc(COONa)_8$ はその Aβ結合性を生かすことにより Aβイメージング用の NIR プローブ開発への応用や、Aβ凝集抑制作用を基にした AD 治療への応用につながることを示唆された。故に本研究は基礎的研究として高い価値を有しており、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。