

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ヘパラン硫酸糖鎖リモデリングによるアミロイドβタンパク質の分子特性制御機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Regulation of molecular properties of amyloid beta by remodeling heparan sulfates			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ウチムラ	名)ケンジ	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	内村	健治	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Uchimura	Kenji	研究機関名	国立長寿医療センター
研究代表者 CD 所属機関・職名		国立長寿医療センター			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) アルツハイマー病の脳内病理変化としてアミロイドβ蛋白(Aβ)の細胞外重合・沈着があげられる。この細胞外変化に関しては未だ不明な点が多くその分子機序解明は急務となっている。細胞外マトリックス糖鎖成分の一つであるヘパラン硫酸(HS)はAβを結合することが知られている。本研究はアルツハイマー病モデルマウス脳内Aβ沈着におけるHS内部糖鎖ドメインの発現を抗HS特異抗体を用いて解析し、その糖鎖ドメインのAβ分子特性への影響を酵素的解析により明らかにすることを目的とする。 アルツハイマー病モデルマウス脳凍結切片を用いた免疫組織化学染色によりHS内部の多硫酸化ドメインが、選択的に脳内Aβ沈着と共局在する事が明らかとなった。このHS多硫酸化ドメインは細胞外スルファターゼSulfにより選択的に分解されることを我々は以前報告している。当該モデルマウス脳に蓄積するHS多硫酸化ドメインがSulfにより分解されるかどうかを検証するため我々はモデルマウス脳凍結切片をex vivoでSulf処理した。その結果、Aβ沈着と共局在する多硫酸化ドメインがSulfにより分解される事が明らかとなった。さらに、HS多硫酸化ドメインのAβ重合能に対する機能を明らかにするため、我々はinvitroチオフラビンT染色アッセイを行った。その結果、市販のヘパリン(多硫酸化ドメインを非常に多く持つHS)によってAβの重合能が促進され、硫酸基修飾を遊離させたヘパリン(多硫酸化ドメインを持たないHS)ではその促進作用が観察されないことが明らかとなった。以上の結果からHS多硫酸化ドメインがアルツハイマー病の病理変化に深く関与し、Aβ重合能を促進させることが強く示唆された。また、アルツハイマー病態においてinvivoでHS多硫酸化ドメインをSulfによりリモデリングすることの重要性が示された。					
キーワード FA	アルツハイマー病	糖鎖	ヘパラン硫酸	スルファターゼ	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	リバイス投稿中につき、発表文献の提出が遅れます。							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and characterized by cerebral accumulation of the beta-amyloid peptide (A β). Molecules triggering the A β accumulation and deposition in cerebral extracellular plaques have long been studied. Heparan sulfate (HS) is a glycosaminoglycan abundant in the extracellular matrix. The state of sulfation within the chain influences its ability to bind a diversity of protein ligands. HS has been known to associate with the cerebral accumulation of A β . To assess functional contribution of certain domains of HS to the A β accumulation, immunoreactivities of highly sulfated domains of HS in the brain were investigated for Tg2576, a transgenic mouse model of AD. Cryostat-cut sections of the brain were stained with an anti-HS sulfated domain antibody (van Kuppevelt, T.H. et al, (1998) J. Biol. Chem. 273, 12960-12966) and 82E1, an anti-A β monoclonal antibody. We found that the HS epitope was immunolocalized in both diffuse and neuritic amyloid plaques in the cortex and hippocampus of Tg2576 mice. The HS immunoreactivity was eliminated after treatment with Sulf, an extracellular HS endoglucosamine 6-sulfatase, ex vivo. Heparin, a chemical analogue of HS, showed an enhancement of A β aggregation in vitro, while de-sulfated heparins did not. These results strongly suggested that sulfation modifications in HS might be important for interaction between HS and A β and could possibly regulate the molecular property of A β . HS remodeling by Sulf in Alzheimer brains could be one avenue to understand A β accumulation in the extracellular space.