

【目的】 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は、アルツハイマー病 (AD) 患者の 90% に随伴し、 $A\beta$ が脳血管に沈着、脆弱化し脳出血を発症する。高齢化社会が社会問題となる中、CAA 患者が増加する一方で、CAA の予防や治療法は未確立であり、その開発は急務である。CAA や AD は病原タンパク質である $A\beta$ が脳に沈着するアミロイドーシスという疾患概念に含まれる。アミロイドーシスは、難溶性のタンパク質であるアミロイド線維が全身諸臓器の細胞外に沈着し、様々な機能障害を起こす疾患群の総称であり AD と CAA を総じて脳アミロイドーシスと呼ぶ。近年、アミロイドーシスの研究領域では、病原タンパク質と共存するタンパク質が分子基盤の解明と治療薬開発の鍵として認識されるようになった。しかし、CAA の共存タンパク質の研究は、これまで日本、および諸外国を含め報告がなかった。我々はこの問題を解明すべく、世界に先駆けて CAA における共存タンパク質を同定した。この中から我々は SRPX1 に着目し、そのアポトーシス誘導効果が CAA 病態の中核を成す可能性を *in vitro* で示した。本研究では、この効果を生体内で検証すべく CAA モデルマウスである APP23 マウスと SRPX1 ノックアウトマウスを交配させ、アポトーシス抑制を介し CAA が改善するか否かを検討する研究スキームを描いていた。しかし、SRPX1 のコンディショナルノックアウトマウスの作製に当初の予想以上の時間を要することが判明したこと、SRPX1 を CAA のバイオマーカーとして想定していたが、ELISA 法において検出感度以下となったことから、新たに α -エノラーゼに着目した研究を展開した。 α -エノラーゼは、我々の先行研究においても同定されており、解糖系酵素として広く研究されているが、近年、熱ショックタンパク質や低酸素ストレスタンパク質としての多面的機能が指摘されつつある。 α -エノラーゼが解糖系酵素以外の機能を有している可能性を想定し、その機能解明を目指した研究を行った。

【方法】 チオフラビン T はアミロイド線維の β シート構造を認識するが、この吸光度を測定することによって、その上昇が $A\beta$ の線維形成を示す。そこで、 $A\beta$ に α -エノラーゼを添加した際のチオフラビン T の吸光度を測定し線維形成阻害効果について検証を行った。また、脳平滑筋培養細胞を用いて、 α -エノラーゼの $A\beta$ 細胞毒性軽減効果をカスパーゼ 3/7 の活性を指標に評価した。

【結果】 α -エノラーゼが $A\beta$ 線維形成を抑制し、 $A\beta$ の細胞毒性を抑制した。さらに、 α -エノラーゼを CAA モデルマウスの脳内へ投与し、病態改善効果を立証した。

α -エノラーゼ (ENO1) による細胞毒性抑制効果

