

Non-steroidal anti-inflammatory drugs have anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's -amyloid fibrils in vitro

著者	Hirohata Mie
著者別名	廣畑, 美枝
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	32-32
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14712

学位授与番号	甲第 1743 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	廣畑 美枝
学位論文題目	Non-steroidal anti-inflammatory drugs have anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro (非ステロイド性抗炎症剤は、in vitro においてアルツハイマー病ベータアミロイド線維に対する抗アミロイド効果を有する)
論文審査委員	主 査 教 授 越野 好文 副 査 教 授 加藤 聖 小川 智

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルツハイマー病発症の病態過程では、ベータアミロイド蛋白 (A β) の脳内沈着と、炎症細胞浸潤を伴う神経原線維変化が特徴的である。近年の疫学研究では、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) の短期および長期服用者において、アルツハイマー病発症の危険性が減少し、かつ発症が遅延されることが報告された。このため、NSAIDs の抗アルツハイマー病効果が注目される。本研究では、NSAIDs が直接的に、ベータアミロイド線維 (fA β) 凝集に対して作用することを初めて報告した。方法は、*in vitro*, pH 7.5, 37 °C の環境下において、蛍光光度計を用いたチオフラビン T 法と、電子顕微鏡による形態学的観察を用い、以下の9種類の NSAIDs, すなわち ibuprofen, aspirin, meclofenamic acid sodium salt, diclofenac sodium salt, ketoprofen, *R*-flurbiprofen, naproxen, sulindac sulfide, indomethacin が、fA β (1-40) および fA β (1-42) に対して示す形成反応 (重合反応・伸長反応) 抑制作用、さらに、予め形成された fA β (1-40) および fA β (1-42) に対する不安定化作用について検討した。その結果は、線維形成反応 (重合反応・伸長反応) については、検討した全ての NSAIDs において、モノマーA β (1-40), A β (1-42) からの fA β 重合反応および伸長反応を濃度依存性に抑制した。さらに、予め形成された fA β に対する作用では、検討した全ての NSAIDs において、濃度依存性に線維不安定化作用が認められた。検討した NSAIDs の総括的な抗アミロイド効果の活性強度は、以下の通りであった: ibuprofen \approx sulindac sulfide \geq meclofenamic acid sodium salt > aspirin \approx ketoprofen \geq *R*-flurbiprofen \approx diclofenac sodium salt > naproxen \approx indomethacin. これらの結果から、NSAIDs はアルツハイマー病をはじめとするアミロイドーシスの有力な予防薬ならびに治療薬となる可能性がある。本研究は、アルツハイマー型認知症の治療につながる価値ある研究であると評価された。