

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

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14712">http://hdl.handle.net/2297/14712</a>

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 $\beta$ -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 $\beta$ ) 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 (A $\beta$ ) 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 $\beta$ (1-40) および fA $\beta$ (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 $\beta$ (1-40) および fA $\beta$ (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 $\beta$ (1-40), A $\beta$ (1-42) からの fA $\beta$  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 $\beta$  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。