

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

エンドサイトーシス障害に着目した薬剤開発研究と新たな展開

アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室

木村 展之 室長

平成31年3月14日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

孤発性アルツハイマー病 (AD) の発症メカニズムは未だに不明な部分が多いが、少なくとも脳内における β アミロイド蛋白質 ($A\beta$) の蓄積が AD 発症の大きなリスクとなることは世界的に広く受け入れられており、老化に伴う $A\beta$ の蓄積を阻止 (あるいは軽減) することができれば、AD の発症リスクを大きく下げることができると期待できる。このため、 $A\beta$ の分解促進や凝集阻害、産生抑制などを目的とする薬剤開発が世界中で行われているが、最終的な薬効評価では厳しい現状が続いている。

我々はこれまでの研究成果により、老化に伴う細胞内膜輸送系の障害や変化 (=エンドサイトーシス障害) が $A\beta$ 蓄積の要因であることを見出し、同障害は AD 患者の遺伝子関連解析によって発見された先天的リスク遺伝子のみならず、後天的リスク因子によっても影響を受けることが II 型糖尿病罹患カニクイザルを用いた研究により明らかになった。このため、エンドサイトーシス障害を改善することができれば、 $A\beta$ の蓄積もまた軽減できる可能性が期待できる。そこで今回我々は、 $A\beta$ そのものをターゲットととするのではなく、エンドサイトーシス障害をターゲットとして二次的に $A\beta$ の蓄積を阻止するための薬剤開発に向けた基盤研究に着手したので、現時点での成果を報告させていただきたい。

一方、近年では $A\beta$ の分解機構としてオートファジーが大きな注目を浴びているが、オートファジーもまた細胞内膜輸送系の 1 つであり、エンドサイトーシス障害の影響を受けることを我々は既に明らかにしている。そこで、エンドサイトーシス障害が生じている環境下でオートファジー誘導を促進することが本当に $A\beta$ の分解促進につながるのか否かを検証したところ、非常に興味深い結果が得られたので、本報告会で発表させていただきたい。また、AD 発症機序を解明するためには、やはり $A\beta$ 病理期から Tau 病理期へのプロセスを明らかにすることが不可欠である。特に、なぜ Tau はリン酸化するのか、そして蓄積するのかは大きな謎である。我々は $A\beta$ と同様、Tau についても、あくまでも内在性蛋白の動態に着目した研究活動を継続しており、現在までの進捗状況をあわせて報告させていただきたい。