

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

「アミロイドからタウへ、分子から個体へ、
基礎から治療へ」

アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム

吉池 裕二 プロジェクトリーダー

平成 24 年 5 月 10 日(木) 午後 4 時 00 分～

研究所 2 階会議室

アルツハイマー病の発症機構についての仮説のうち最も多くの研究者によって支持されるのが β アミロイド($A\beta$)の凝集が発症の引き金になるというアミロイド仮説である。私の研究は $A\beta$ の凝集機構における遺伝子変異や重金属イオンの影響をタンパク化学的に解析することから始まった。当時老人斑の蓄積頻度がさほど認知症の度合いと相関しないことなどが様々な議論を巻き起こし、アミロイド線維となる前段階の凝集形態としてオリゴマーが認知されアミロイド仮説に一部変更が加えられた。私はオリゴマーか線維かを議論するよりも各々の凝集形態がどのようにして細胞毒性を生じるかについて研究した。また $A\beta$ を大量に産生するモデルマウスが普及する中、これを使用して $A\beta$ が個体における認知機能障害を引き起こす機構を行動生理学的に解析した。アルツハイマー病は $A\beta$ が主成分の老人斑とタウが主成分の神経原線維変化の2つの病理像によって特徴づけられる。分子から個体までの解析手法を大まかに習得した後タウへと研究対象を移した。 $A\beta$ には $A\beta$ のタウにはタウの面白さがあるように、それぞれの取り扱い方法も異なる。それらを学びつつタウの遺伝子改変マウスに薬の投与実験を行い、軽度酸化ストレスが幾つかのタウ病態を改善することを報告した。老化を促進する酸化ストレスも軽度であればタウ病態を改善するとしたら老化も遅らせられるのではないかと考え、現在加齢育成動物を用いて寿命への影響を解析している。一方、タウの機能の一つである微小管の安定化に寄与するHDAC阻害剤を用いて、タウのどの分子種が「悪玉」であるか解析を進めると同時にその撃退方法から治療薬探索の方向性を模索している。

連絡先: 認知症先進医療開発センター
センター長 柳澤勝彦(内線 6555)