

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

Integrated Systems Approach によるアルツハイマー病の 発症メカニズムの解明と新規創薬ターゲットの探索

アルツハイマー病研究部 発症機序解析研究室
飯島 浩一 室長

平成 26 年 1 月 9 日(木) 16 時 00 分～
第 1 研究棟 2 階大会議室

進行性の神経変性疾患であるアルツハイマー病 (AD) は、老年性認知症の最大の原因である。老年性 AD 患者の 9 割以上は明確な遺伝性を示さない孤発性であり、その発症の原因は明らかでない。超高齢化社会到来による世界規模での AD 患者数の増加は、介護負担の増大による社会福祉問題と、医療保険費の膨張による深刻な経済問題を引き起こすと予想され、AD の予防・治療薬の開発が切実に求められている。

AD 患者の脳組織に特徴的に見られる病理学的所見として、広範な神経細胞の脱落と、アミロイド β ($A\beta$) ペプチドを主要構成成分とするタンパク質凝集体の蓄積が観察される。家族性 AD の原因となる遺伝子変異の同定とその解析、また AD 病態モデル動物を用いた様々な実験により、アミロイド β ($A\beta$) ペプチドの脳内での凝集・蓄積が AD 発症機序の最上流で働き、神経変性を引き起こすと考えられている。そこで、1) 脳内の $A\beta$ ペプチドの蓄積を減少させる、また 2) $A\beta$ ペプチドによる神経毒性作用を抑制する、という 2 つの戦略が AD の根本的な予防・治療法になりうると期待される。

当研究室では、この 2 つの戦略に基づいた AD の新規創薬ターゲットの同定を目指し研究を進めている。これまでに AD 病態モデル動物を用いた研究から、 $A\beta$ ペプチドにより引き起こされる神経変性の分子メカニズムを明らかにしてきた。しかし、AD の発症機構は複雑であると予想され、効果的な創薬ターゲットを同定するためには、AD 患者脳で観察される様々な病態変化を個別に研究することに加え、それらの階層性や相互作用を理解する必要がある。そこで、最近開始した共同研究では Systems Biology の手法を取り入れ、AD 患者脳において最上流で起こる病態変化を遺伝子レベルで検出し、AD 発症機序の階層性を分子レベルで理解することで、より効果的な創薬ターゲットの同定を試みている。また、それら Pathobiology アプローチとは全く異なった角度から創薬ターゲットを同定するために、Synthetic Biology の方法論から、AD に耐性な神経細胞の創出も試みている。今回の CAMD 報告会では、我々の進めている様々なアプローチによるアルツハイマー病の発症メカニズムの解明と新規創薬ターゲット探索の試みについて紹介したい。

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 6500)