

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## 認知症治療に向けた研究戦略と問題

分子基盤研究部

高島 明彦 部長

平成26年7月10日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

アルツハイマー病では $\beta$ アミロイドの細胞外凝集体である老人斑と微小管結合蛋白の一つであるタウの神経細胞内凝集体である神経原線維変化が主要な病理像として知られている。臨床症状の初期では記憶障害が顕著であり、しだいに社会生活に困難を来し、重度の認知症となる。病理像はアルツハイマー病脳で何が起きたかを示す足跡であると考えたとアルツハイマー病研究では病理像を形成する蛋白と進行する脳機能低下の関連を明らかにすることによって治療法の探索が可能である。近年、 $\beta$ アミロイドを標的にした治療法がいずれも失敗に終わっており、タウを標的にした治療法に期待が寄せられている。

神経原線維変化の形成は最初に嗅内野で観察され、認知症の進行とともに大脳辺縁系、新皮質へと拡大する。嗅内野に神経原線維変化が出現すると学習記憶に障害が起こる事が予想され、新皮質に神経原線維変化が拡大した場合は介護が必要な認知症を示す。このことは神経原線維変化またはその形成過程が神経機能低下に関与する事を示唆している。ヒト脳の解析では神経原線維変化に伴いその部位での神経脱落が生じる。神経原線維変化の数と神経脱落、認知機能は逆相関する。マウスモデルの検討から神経原線維変化と神経脱落、空間認知機能低下との間に乖離がある事が報告され、神経原線維変化形成過程で神経脱落、脳機能低下が起こると考えられた。

我々はこれまでタウ蛋白はリン酸化され、モノマー→可溶性オリゴマー→顆粒状タウオリゴマー→タウ線維を経て神経原線維変化を形成することを明らかにした。更に顆粒状タウオリゴマーが神経脱落に関与することが示唆された。そこで顆粒状タウオリゴマー形成を阻害する化合物としてX1がスクリーニングされた。このX1をマウスモデルに投与するとタウの凝集阻害とともに神経脱落、脳機能低下の抑制が観察された。これらのことから顆粒状タウオリゴマーが神経脱落を引き起こす毒性タウである可能性が強く示唆され、X1がアルツハイマー病治療薬として有効であると考えられた。このようにアルツハイマー病脳で起きていること調べる基礎研究から病勢進行を阻止する化合物の開発が可能となってきた。