

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## タウの生理機能解明と認知症治療ターゲットの探索

分子基盤研究部 病態モデル動物解析室

木村 哲也 室長

平成26年9月11日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

癌や認知症などの進行性の疾患の治療には、病態の時間的変化を担う実体、すなわち、病態の積み重ねを可能とするメカニズムがターゲットとなりうる。癌においては、癌化した細胞の増殖が病態の進行を現し、癌化細胞の増殖抑制が治療の大きな目標となっている。一方で、認知症の多数を占めるアルツハイマー型認知症では、老人斑および神経原線維変化といった明確な病理特徴が早くから明らかにされ、さらに、それぞれがベータアミロイドとタウといったタンパク質が主成分となった繊維性凝集体であることが示された。もし、これらの繊維性凝集体そのものがある種の神経毒性を持ち、自己再生的にさらなる凝集体形成を促す作用を持つとすると、凝集体そのものが病態の進行をリードする実体であることが期待された。しかしながら、最近の研究は、凝集体そのものには高い神経毒性がなくむしろそれぞれが形成される過程（あるいは中間産物）が病態の形成に重要であることを示している。従って、これら繊維性凝集体は病態の進行性を表現する実体である可能性は低く、他の要因に実体を求める必要がある。しかしながら、認知症がどのような生理プロセスの論理的破綻に基づく病気なのかは解明されていない。このことは原因タンパクとされるベータアミロイドやタウの生理機能に関する知見が殆どないことにも起因している。

我々は、認知症における病態の進行メカニズムを解明することにより、認知症の有効な治療ターゲットを明らかにすることを最終目的としている。このために、タウノックアウトマウスを用いたタウの生理機能の同定を行ってきた。その結果、タウは加齢異存的神経活動の変更（海馬における活動性の増大など）に必須のタンパクであること、タウはNMDA誘導型シナプスの長期抑圧（LTD）の形成に必須の機能タンパクであること等を見いだしてきた。次に、見いだしたタウの生理機能が病理形成と関連しているかどうかを評価する目的で、同定した機能を実行した場合におこるタウのリン酸化や凝集形成について調べ、これまでに病理的タウと考えられてきたこれらの状態のタウは生理状況下で逐次生成され処理されていることが明らかになってきた。さらに、代謝メカニズムを解析することで生理的状況で生成されたリン酸化タウのクリアランスメカニズムはサルコシル不溶化タウの形成メカニズムと関連していることを明らかになってきた。これらの結果は、神経においては電気的活動が生理的にリン酸化タウやサルコシル不溶化タウを形成する要因の1つとなっていることを示しているとともに、細胞内タウの動態は生理的にも薬理的にも制御可能であることを示している。今後、細胞内において生理的に誘導されたリン酸化タウやサルコシル不溶化タウの蓄積が神経の電気的活動に与える影響を調べることで、認知症における病態の進行メカニズムに漸近したい。発表では、上述の成果もふくめた幾つかの研究成果についても紹介する予定である。