

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

個体レベルでのアルツハイマー病治療薬のスクリーニング モデル動物を用いた認知症研究の可能性

創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム

津田 玲生 プロジェクトリーダー

平成27年2月12日(木) 16時00分～

東棟2階会議室

アルツハイマー病 (AD) など老人性疾患の発症には長い時間を要することから、治療薬の開発には発症を短時間で定量的に解析できるモデルシステムの導入が必須である。そこで、世界の多くの研究室では寿命が短く遺伝学的な解析が容易である、ショウジョウバエを用いた AD 研究がさかんに行われている。この過程で、AD 治療薬の個体レベルでのスクリーニングを目指して、AD 発症原因因子の一つであるアミロイドβ (Aβ) をショウジョウバエで発現する AD モデルが多数作製されている。しかし、これまでのところ、これらを用いて AD 治療薬のスクリーニングに成功した報告例はまだない。この主な要因としては、これまでの解析系は、① 表現型が現れるまでに時間がかかる、② 個体間のばらつきが大きい、③ 薬剤の投与方法が確立されていない、④ 同定した多くの薬剤候補を定量的に検定する哺乳動物系が無い、という4つの問題点が考えられる。当プロジェクトチームでは、4つの条件全てを解決した新規解析系の確立に成功し、AD 治療薬の探索を進めている。具体的には、遺伝的操作によりショウジョウバエの飼育温度を変えるだけで、変異型 Aβ が神経細胞で同期的に発現する系を確立し、短期間 (約1週間) で同期的な行動異常の検出を可能にした。さらに、当プロジェクトチームでは、同定した候補薬剤を哺乳動物で検定する目的で新規マウス AD モデルの作製にも成功している。これまでにショウジョウバエを用いて製薬企業等から提供を受けた約100種類の化合物を検定し、Aβ による神経毒性効果を抑制する活性を有する化合物を4種類同定することができている。現在、新規マウス AD モデルを用いて、これら候補薬剤が哺乳動物にも適用可能かどうかの検定を開始している。このような個体レベルでの AD 治療薬開発は他に例が無く、これまでとは異なる作用点を有する新規 AD 治療薬の同定が期待される。