

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## タウを標的にした認知症治療薬開発

分子基盤研究部

高島 明彦 部長

平成27年9月10日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

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關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關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。

また、タウ凝集阻害とは異なる創薬標的をタウの生理機能研究から見出しつつあり、これも合わせて報告する。