

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## 脳神経系における加齢変化とタウ病理発生機序

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27年12月10日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

これまでのタウオパチーの研究はほとんど全て突然変異タウの過剰発現システムを用いたモデル群の解析研究の結果に基づいているため、その凝集体形成過程が孤発的に形成されるそれと相同である疑問が残る。アルツハイマー病（AD）においてタウ凝集体形成の脳内分布と頻度は認知症の質と重篤度と深くかかわることはよく知られており、それ故に、孤発的且つ自律的に起こるタウ凝集体形成機序の解明とモデル化は大きな命題の1つと言える。この検討を行うために、タウ病理とかがわるであろう3つの要件（認知症形成あるいは脳ネットワーク異常の形成、ベータアミロイドの作用点、認知症薬剤の作用点）を満たす神経機能としてシナプス機能を想定し、シナプス機能に関連したタウの生理的役割としてシナプスの長期抑圧（LTD）形成への寄与を見出して報告した。さらに、LTD形成に伴ってタウのリン酸化及び凝集体形成が起こることを見出した。重要なことに、このLTDに関連したタウ凝集体形成は加齢依存的であり（20か月以上のマウスで顕著）、ヒトの海馬で報告されている加齢依存性のタウ凝集体形成のモデルたりうる性質を持つことが明らかになった。また、加齢海馬のLTD形成は若齢期とは異なりオートファジー依存を獲得し、これまでに想定さえなかった加齢依存的な変化を行っていることが明らかになった一方で、この加齢とLTD形成に依存したタウ凝集体形成もオートファジー依存的であることが明らかになり、タウ凝集体形成の場としてオートファゴソームの重要性が推察された。

報告会ではこれらの実験事実を示すとともに、自由行動下のマウスから得られた神経活動の加齢変化の特徴を示し、加齢脳の情報処理の特徴を推定するとともに、加齢脳にLTD誘導可能な神経活動について議論したいと考えている。