

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

アルツハイマー病/認知症の生物学的背景

アルツハイマー病研究部 病態モデル動物解析室

木村 哲也 室長

平成28年9月8日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

アルツハイマー病などの加齢依存性認知症の克服は人類の永遠の夢の1つです。そして近來の生化学的遺伝学的解析技術の発達、ベータアミロイドやタウといったその形成に大きな影響を及ぼしうるいわゆる原因物質の同定を導きました。ベータアミロイドはAPPが切断され形成されるペプチドであり、老人斑を構成する主要素とされます。また、これは神経活性依存的に細胞外に放出され、シナプスのホメオスタシスと関係が深い物質との報告がありますが、その生物学的意味は明らかにされていません。一方で、タウは神経に含まれる微小管関連タンパクとしてよく知られており、神経原線維変化の主成分でもあります。さらに、最近になってタウも活動依存的に細胞外に放出されることが示されており、その生物学的意義は不明のままです。重要なことは、これらの2つの認知症原因物質の細胞外放出された分子種はシナプスに作用し、記憶の形成に関連が深いとされるシナプスの長期増強 (LTP) を抑制することが報告されていることです。従って、これらの細胞外種は認知症形成と関連が深いシナプス変調を誘導する要因を形成しうるものであり、その生物学的理解が急がれています。

私たちはこれまでにタウの神経生理学的な役割について検討し、タウがシナプスの長期抑圧 (LTD) の形成に非常に重要な役割を果たしていることを明らかにしてまいりました。さらに、最近では、加齢した神経系では LTD 形成に必要なリン酸化されたタウがオリゴマーを形成すること、そして、タウオリゴマー形成の加齢依存性には AMPA 型グルタミンレセプター代謝経路の加齢依存性変更に重要な役割を果たしていることを見出しています。今回は、これらの研究結果とともに、細胞外タウオリゴマーが加齢したシナプスの特性に与える影響を調べた結果を紹介することで、タウのシナプス毒性形成機序に関して議論します。