

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

タウオリゴマーのシナプス毒性形成と機能的自己複製機序

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29年11月9日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

アルツハイマー病ではタウは神経原線維変化 (NFT) と呼ばれる繊維状の凝集体を形成し、NFT の皮質内頻度はシナプス密度の低下と明確な相関を示すと共に認知障害の重篤度とも相関する。Tet 制御されたタウ発現マウスの研究によって、神経機能障害を誘導する実体は形成された NFT そのものではなく NFT 形成過程に存在することが明らかとなった。すなわち、神経機能障害の原因として NFT 形成に至る中間体タウオリゴマーが獲得した生理作用(gain of function)とタウそのものの生理作用の欠損(loss of function)が想定された。

タウ本来の生理学的機能については、従来、タウは神経軸索にのみ局在し、軸索内輸送経路の制御にのみ関わると考えられていた。しかしながら、最近、樹状突起において NMDA 刺激によりタウの一過性の発現が誘導されることが報告され、樹状突起機能への関与も示唆された。実際、これまでに我々を含む複数の研究グループによりシナプスの長期抑圧 (LTD) の形成に大きく関わることを示されている。

一方で、我々は高齢化した神経でタウ依存型 LTD 形成と伴ってサルコシル不溶性タウオリゴマーが LTD で活性化したタンパク代謝経路上に形成/蓄積されることを報告した(Kimura et al. 2017)。この代謝経路は細胞外タウオリゴマーの用いる細胞内外拡散経路とオーバーラップすることから、LTD 誘導性タウオリゴマーは細胞外タウオリゴマーのリソースの1つとなっていると予想された。

さらに、細胞外タウオリゴマーの生理作用を調べ、細胞外タウオリゴマーは確かにシナプスの病理的变化を誘導する能力を持つことを確認し、その誘導経路の一部を解明した。重要なことは、細胞外タウオリゴマーが生理的過程による自己複製を行う能力を持つ可能性が示されたことと考えている。この生理的自己複製作用はシナプス病理を形成/維持する重要なメカニズムと想定できるからである。我々はこれを実現する細胞外タウオリゴマーの作用点を既に同定しており、この作用点を薬理的に制御するための創薬研究を開始した。報告会では創薬研究の現状についても紹介する。