

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

AD 患者脳における老年性エンドサイトーシス障害増悪化メカニズム
の解明に向けて：Ⅱ型糖尿病からのアプローチ

アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室

木村 展之 室長

平成29年12月14日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

我々はこれまで、エンドサイトーシスと呼ばれる膜輸送系の障害・変化に着目してアルツハイマー病 (AD) の病変形成プロセスや発症メカニズムについて研究を行ってきたが、近年の大規模な遺伝子関連解析結果によってエンドサイトーシス関連因子が次々と確認されたことから (*picalm*、*bin1* など)、両者の関係は病理学のみならず遺伝学的にも支持されることとなった。しかしながら、多くの AD 患者は遺伝的リスク因子を持たないということも事実であり、では一体なぜ AD 患者の脳内では健常人に比べて老年性エンドサイトーシス障害が増悪化しているのかを明らかにすることは、より普遍的かつ根幹的な AD 病態の解明につながる可能性が期待できる。

一方、近年では AD 発症の遺伝的リスク因子のみならず、環境的 (後天的) リスク因子にも大きな注目が集まっている。とりわけ、Ⅱ型糖尿病は人種を問わず (遺伝的背景に寄らず) AD の発症リスクを高めることから、非常に大きな注目を集めている。我々は以前、カニクイザルというヒトに近縁な霊長類を用いた検索により、Ⅱ型糖尿病に罹患したサルの脳内では β アミロイド蛋白質 ($A\beta$) の凝集・沈着の加速化とともに、老年性エンドサイトーシス障害が増悪化していることを発見した。このことから、Ⅱ型糖尿病 (または同疾患に由来する代謝性変化) が神経細胞の膜輸送系に影響を及ぼし、 $A\beta$ 蓄積を加速化させて AD 発症リスクを高めている可能性が示唆された。

そこで今回我々は、このⅡ型糖尿病を切り口として AD 患者における老年性エンドサイトーシス障害の増悪化メカニズム解明を目的とする研究活動を行った。その結果、Ⅱ型糖尿病と膜輸送系との興味深い関係性が明らかとなったため、本報告会で発表させていただきたい。また、AD 発症メカニズムの全容を解明するためには、 $A\beta$ 病理期から Tau 病理期への移行プロセスを明らかにすることが極めて重要であり、昨年度から我々の研究室でもこの課題に取り組んでいる。そこで今回は、現在までの進捗状況を併せて紹介させていただきたい。