

演題 タウ病変を標的とした トランスレーショナルリサーチ



樋口真人

放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター

脳分子動態チーム・チームリーダー

タウタンパクの重合体形成はアルツハイマー病(AD)をはじめとする神経変性疾患(タウオパチー)の特徴的病態であり、神経細胞死と密接に関連すると考えられている。タウ病変を生体脳で画像化できれば、タウ病理形成と脳機能低下・脳萎縮や疾患の重症化との関連性がより明らかになるのに加えて、タウ病変の形成を抑止する治療法開発において、治療効果のサロゲートマーカーとしてコンセプト検証を可能にすると見込まれる。多くの研究グループによってポジトロン断層撮影(PET)用のタウ病変プローブが作製されてきたが、ヒトにおいて高いコントラストで実用的なタウ病変イメージングを可能にするプローブは、これまで報告されていない。

放射線医学総合研究所では、タウ病変プローブ開発に際して、(1) ADのみならず非AD型タウオパチーの病変にも結合する化合物を探索する、(2) 適切なタウ病変モデルマウスを用いてインビボで化合物の評価を行う、(3) PETとインビボ蛍光イメージングで利用可能なマルチモーダルプローブの作製により細胞レベルから全脳レベルのスケールでタウ病変の分布を解析可能にする、といった3つの戦略目標を設定した。その結果、目標は3つとも達成され、複数の候補化合物の中から、タウ病変検出のコントラストが最も高いプローブをヒトへ応用した。安全性と品質の評価を終え、同化合物を用いた臨床PET研究が現在進められている。

イメージングプローブの開発に並行して実施中のタウ病態基礎研究では、重合度が高いタウの凝集物からなる封入体形成はむしろ細胞保護的に作用し、重合度の低いタウによって細胞傷害がもたらされる可能性が示唆されている。重合度の低いタウが蓄積した際に、タウをオートファジーにより分解へと導くと共に、封入体へとパッケージングを行う因子として、ユビキチン結合タンパクであるp62が重要な役割を担うことが明らかになってきており、オートファジー制御を介したタウ病態治療の検討を進めている。また、重合度の低いタウは細胞から細胞へとプリオン様に伝播する特性を有することも、近年になり示されてきているが、これをくい止める治療法としてのタウワクチン療法の妥当性をモデルマウスで施行し、イメージングにより評価中である。こうした治療法開発は基礎実験の域を出ていないが、ターゲット探索上重要であるのみならず、薬効評価におけるイメージングバイオマーカーの有用性検討と表裏一体をなす点でも意義が大きいと考えている。

10/11 (木) 11:30-12:30
第二研究棟 2階会議室

主催 分子基盤研究部

(連絡: 分子基盤・住岡まで asumi@ncgg.go.jp)