

「動物モデルを用いた化合物スクリーニング，および神経機能障害機構解明」

Screening chemical compound using animal model, and finding a mechanism of neuronal dysfunction



高島 明彦

国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
分子基盤研究部 / NC 企業連  
携研究部 部長，理学博士

1978 年九州大学理学部生物学科卒業。1980 年九州大学理学部大学院修士課程修了。1980 年佐賀医科大学化学技官，1986 年理学博士。(九州大学)。1987 年米国国立衛生研究所客員研究員，1991 年三菱化学生命科学研究所特別研究員を経て 1994 年から主任研究員，1997 年理化学研究所脳科学総合研究センター アルツハイマー病研究チーム チームリーダー，2011 年 5 月より現職。

TAKASHIMA, Akihiko, PhD

Director, Department of Aging Neurobiology,  
National Center for Geriatrics and Gerontology

1978 Graduated from Kyushu University (BsC). 1986 Ph.D. degree in Biology from Kyushu University. From 1987, working in NIH, Mitsubishi Kasei Institute of Life Science, and RIKEN, BSI Director of the Environmental Health Sciences Division from 1998, and was transferred to the current position in 2005.

研究内容

アミロイド β 蓄積はアルツハイマー病に特異的な病理変化であるが，神経原線維変化はアルツハイマー病以外にも老年期認知症では観察される病理像である。家族性アルツハイマー病の遺伝子解析から β アミロイド蓄積がアルツハイマー病発症の原因であるとする β アミロイド仮説を提唱した。それ以降 β アミロイドを標的とした治療法開発研究が行われてきた。しかし，これまでの β アミロイドを標的とした治験のほとんどが Phase III で脱落しており，新たなアルツハイマー病の治療標的が求められている。

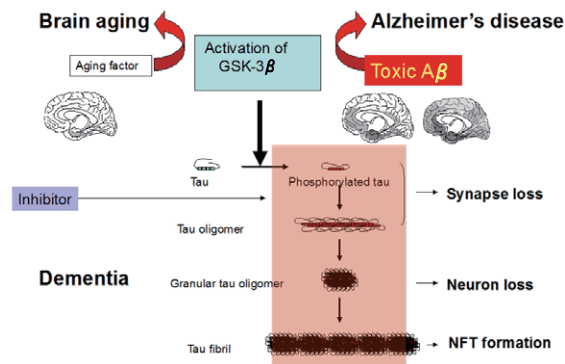
神経原線維変化を示す脳部位では神経細胞脱落とシナプス消失が観察されており神経原線維変化形成と脳活動低下には直接的な相関があると考えられる。これまで，我々は神経原線維変化の構成体であるタウ線維は可溶性タウオリゴマー，顆粒状タウオリゴマーを介して形成されることを見いだしている。さらにモデル動物の解析から可溶性タウオリゴマーを含むリン酸化タウがシナプス消失に関与し，顆粒状タウオリゴマーの増大が神経脱落に関与することを明らかにした。これらの結果はタウを標的とすることでシナプス消失，神経脱落を抑制し認知症進行を阻止することが期待される。タウの主なリン酸化酵素である GSK-3 β，タウは老齢期の認知機能維持に必要な因子であるため，タウ凝集を認知症治療薬の標的として

化合物スクリーニングを行い，動物モデル，臨床試験を経て認知症治療薬を開発することを目的としている。

Research works

β-amyloid deposition is a characteristic feature of Alzheimer's disease pathology, while Neurofibrillary tangles (NFTs) are seen not only AD but also the other type of senile dementia. From the genetic study of familial AD, β-amyloid hypothesis that deposition of β-amyloid is a cause of AD has been proposed, and most AD research was directing to mechanism of Aβ deposition, and finding toxic Aβ species for AD therapy. However, most of clinical trial, which towards to reducing Aβ deposition, fail in phase III trial. Because of these failures, new therapeutic target is keenly demanded in the world.

Brain region, where NFTs are found, is seen neuronal loss and synapse loss. Because these neuronal and synapse loss causes brain dysfunction, NFT formation suggests neuronal dysfunction in the same region. We have found that soluble tau oligomer and granular tau oligomer are formed before tau fibril formation. Furthermore, we have found using different mouse model that hyperphosphorylated tau including soluble tau oligomer is involved in synapse loss, and increase granular tau oligomer causes neuronal loss. These results suggest that tau is directly involved in neuronal dysfunction in AD including so called tauopathy. Therefore, the targeting tau is expected to halt disease progression by inhibiting neuronal loss and synapse loss. We are now screening a chemical compound inhibiting granular tau oligomer formation for therapy of AD.



図：タウ凝集を標的としたアルツハイマー病治療  
Fig. Therapy of AD targeting on tau aggregation.