

課題F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

「革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理課程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する」

2) 所属機関名 / 氏名

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 武田 雅俊

3) 目的

加齢による脳機能低下や認知症の分子基盤として各種の異常蛋白蓄積はそれぞれを特徴づける知見であるが、それらの病理学的意義については議論が多く、異常蛋白蓄積をターゲットとした現在の根本治療法開発のみでは不十分である。例えば、アミロイド に対する disease modifying therapy は現在までのところ成功していないが、症状発現前の超早期診断を確立するか、またはより上流の治療ターゲットを模索する必要があると考えられる。そこで本研究では、異常蛋白蓄積過程の「下流」ではなく、異常蛋白蓄積過程の「上流」を追求しこれを解明することを目的とする。つまり、アミロイド 42 産生調節因子の関与、アミロイド・タウ・その他の異常蓄積蛋白の重合過程における脂質やその他蛋白の関与のメカニズム、細胞内品質管理機構や遺伝子背景の関与など、異常蛋白蓄積の「上流」を解析することが、主に血液を用いた超早期（発症前）診断および治療法の開発に貢献できるものと考えている。

4) 概要

「アミロイド 42 産生機構の解析」として A 42 産生比率の発症前変化を捉えて制御する機序を同定し、APL1、APL2 などの血液のサロゲートマーカーを確立する。「タウ修飾機構の解析」としてアポトーシス関連蛋白と修飾型タウとの相互作用、タウを基質とする新規キナーゼ、タウのオートファジーによる分解過程について検討し、タウ病理に関連する新規バイオマーカーの確立および創薬につなげる。「蛋白品質管理機構の解析」として異常蛋白蓄積につながる「上流」の破綻プロセスを検討し、小胞体ストレス関連のバイオマーカーの確立および創薬と、sigma1 受容体を介した異常蛋白蓄積機構を解明する。「脳機能低下に関与する遺伝子群の解析」としては異常蛋白蓄積を規定する遺伝子として KLC1 のスプライシングバリエーションなどの認知機能低下における役割を解明することにより、異常蛋白蓄積の「上流」における遺伝子と環境因子との相互作用を明らかにする。全体としては革新的技術を有する機関と協力して、認知症の診断・治療の新戦略を遂行する。

5) 実施体制

医薬基盤研究所、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、理化学研究所との協力のもとに研究を進める。

研究体制

