

## 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

「抗タウオパチー薬の創出」

### 2) 所属機関名 / 氏名

同志社大学生命医科学部 井原 康夫

### 3) 目的

現在、タウが関与する認知症（タウオパチー）の解明が世界的な認知症研究の趨勢になりつつある。現在抗タウオパチー薬の開発はいくつかの仮説をもとに進められているが、いかなる作用機序であれ、タウによる神経機能障害を改善しうる化合物こそが本格的な治療薬となりうる。本研究では、タウオパチーモデル生物を用いた *in vivo* 神経機能評価系を中心とした創薬開発をすすめ、タウオパチーの改善につながる創薬を目指すとともにその作用機序解明による新規ターゲット分子の同定を狙う。本研究では少なくとも 1 件の候補化合物を非臨床試験に進め、新たに 3 件程度の独立した構造からなるリード化合物を提示する。

### 4) 概要

アルツハイマー病を代表とする認知症の多くは、その共通の病理変化として神経細胞内にリン酸化した微小管結合タンパク質の一つであるタウの沈着を認める。このような疾患は総称してタウオパチーと呼ばれている。これまでのアルツハイマー病の治療薬開発研究は、アミロイドカスケード仮説において上流にあると想定される A $\beta$  産生・蓄積に着目して進められてきた。しかし、認知症発症後では抗アミロイド療法は顕著な改善効果をもたらさないことが判明し、認知機能低下に直接的に関与するタウをターゲットにした治療法の開発が急務と考えられるに至っている。アルツハイマー病脳では、タウは過剰にリン酸化された後数段階を経て神経原線維変化となる。その過程のいずれかでシナプス障害、神経細胞脱落を、その結果認知機能低下を引き起こすと考えられているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では井原グループ (G) の有するタウオパチーモデル線虫、高島 G の有するタウオパチーモデルマウスそれぞれの利点を生かし、Mn-MRI をはじめとする *in vivo* 神経機能評価系による解析を中心とした創薬開発を展開する。対象とする化合物は、杉本 G の有する化合物ライブラリー、および新たに構造展開される化合物群とする。第 1 に、すでにモデル生物を用いた *in vivo* 検討で効果が認められている 2 つの抗タウリード化合物 (X1, Y) の厳密な薬理評価を行い、最適化の後臨床試験へのステップアップを目指す。第 2 に、タウの微小管安定化作用以外の新規生理機能 [長期抑圧 (LTD) 誘導] を詳細に検討し、それを通じて新たな創薬ターゲット分子の同定を目指す。

## 5) 実施体制

本研究課題は井原G(代表研究者:井原康夫、同志社大学)、高島G(分担研究者:高島明彦、国立長寿医療研究センター)、杉本G(分担研究者:杉本八郎、ファルマエイト)の3機関の研究グループが連携して遂行する。井原Gはタウオパチー線虫モデルを用いた化合物スクリーニング、薬理解析を担当する。研究全般にわたり臨床、病態の立場からの助言を担当するとともに全体を統括する。高島Gは独自のタウオパチーモデルマウスを保有しており、マウスを用いて高いレベルで総合的な解析が展開可能である。モデルマウスを用いたタウの基礎医学的解析、薬理解析全般、マウス実験全般を担当する。杉本Gはドラッグデザイン、各種化合物の構造最適化を担当する。臨床試験にむけた創薬ステップの指揮を担当する。原薬合成、安全性試験等(非臨床試験の1部)については外部機関への外注を考えている。

