

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

「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」

2) 所属機関名 / 氏名

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 高島 明彦

3) 目的

タウ凝集抑制有効化合物についてモデルマウスを用いて Mn-MRI をはじめとする脳機能評価系を駆使した薬理効果を判定する。われわれは、すでに *in vivo* で効果が認められている2つのリード化合物 (X1、Y) を見いだしており、3年以内にこれら2つの化合物の構造最適化、厳密な薬理評価を行い、4年度以後の非臨床試験へのステップアップを目指す。またタウの微小管安定化作用以外の新規生理機能を詳細に検討し、それを通じて新たな創薬ターゲット分子を同定する。

4) 概要

化合物が試験管内タウ凝集系で少なくとも顆粒状凝集体形成が抑制される事、およびタウ過剰発現細胞モデルでタウ凝集が抑制される事を確認した後、異なるタウ凝集状態を神経細胞内で引き起こす動物モデル (P301LタウTg、野生型タウTgマウス) を用いてサルコシル不溶性タウ量、過剰リン酸化タウ量、シナプス消失、神経脱落、脳活動度、行動異常についてそれぞれの化合物投与群が非投与群と比べて改善したかどうかを定量的に検討する。その情報を学校法人同志社 同志社大学および株式会社ファルマエイトにフィードバックし、より最適化した抗タウ治療薬を開発する。

タウの微小管安定化以外の生理機能に注目し、タウ遺伝子ノックアウトマウスを用いて電気生理学的方法また脳機能を Mn-MRI で測定する事によりタウの新たな生理機能を見いだす。この新たなタウの生理機能から神経原線維変化を伴う神経機能障害の分子機構を明らかにし、タウ凝集の上流にある新たな抗タウ創薬分子を同定する。

5) 実施体制

