

「抗タウオパチー薬の創出」

Development of anti-tauopathy drug

発達障害

うつ病等

脳老化

脳老化研究チーム



井原 康夫

同志社大学 脳科学研究科
病態脳科学分野 認知記憶加
齢部門
教授、医学博士

1971 年東京大学医学部医学科卒業。1978 年東京大学医学部脳研究施設臨床部門（神経内科）助手。1981 年 Harvard 大学 research associate。1982 年東京大学医学部神経内科講師。1984 年東京都老人総合研究所臨床第 2 生理室長を経て、1991 年東京大学医学部脳研究施設脳病理学部門教授。1997 年東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 神経病理学部門教授。2007 年定年退職後、同志社大学生命医科学部教授。2012 年同志社大学脳科学研究科教授。

IHARA, Yasuo, MD, PhD

Professor of Neuropathology, Graduate School of Brain Science, Doshisha University

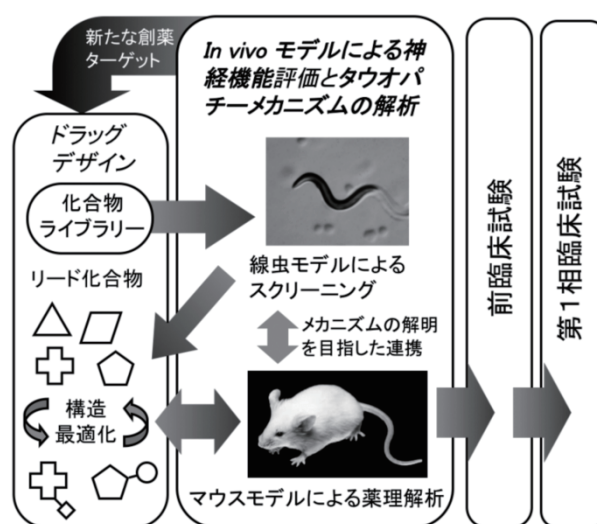
1971 Graduated from Tokyo University School of Medicine; 1978-1981 Instructor of Neurology, University of Tokyo 1981 Research Associate, Mailman Research Center, McLean Hospital, University of Harvard. 1982-1984 Assistant Professor of Neurology; 1984-1990 Head of 2nd Laboratory of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology; 1991-2007 Professor of Neuropathology, University of Tokyo; 2007- Professor of Neuropathology, Doshisha University

■ 研究内容

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 β 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た。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。本研究では、第一に、既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二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。第二に、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を同定したい。

■ Research works

Thus far, targets of anti-Alzheimer's disease (AD) drugs (so called disease-modifier) have been exclusively towards the upstream events, that is A β production and accumulation, according to the amyloid cascade hypothesis. However, we have recently learned that once dementia develops, its progression cannot be blocked even by complete removal of A β deposits, suggesting that alternative means should be taken to suppress the formation of neurofibrillary tangles that have been long suspected to be directly involved in the cognitive decline in AD. Tau is hyperphosphorylated to make up neurofibrillary tangles, causing through several steps synaptic loss and neuron loss, finally resulting in cognitive decline. We made preliminary observations using model animals that two compounds, X1 and Y, are effective to reduce deposited tau and improve cognitive impairment, and further block neuronal loss in the model mice. The two compounds are here subjected to strict assessment for its effectiveness using a couple of lines of model mice. First, we make every effort to promote these two compounds to phase 1 clinical test. Second, we further characterize the newly found function of tau (indispensable for LTD generation) to find other therapeutic targets in the tau molecule.



図：「抗タウオパチー薬の創出」プロジェクト

Fig. Development of anti-tauopathy drug.