

特別講演

主催 生化学 / 小児科学 / 神経内科学 / 薬理学

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成28年11月21日 於 オルコスホール・3階 1531教室

タウとアルツハイマー病

高島 明彦

(学習院大学 理学部)

講演内容

本講演会は埼玉医科大学・卒後教育委員会後援のもと、SNSF(埼玉ニューロサイエンスフォーラム)主催で開催されました。

高島明彦先生は、理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー、長寿医療研究センター・分子基盤研究部・部長を歴任され、現在は、学習院大学で教授を務められています。これまで、アルツハイマー病に代表されるタウオパシーで、神経細胞内に蓄積が認められるタウタンパク質に関する研究をされ、本邦の神経変性疾患研究を牽引されて来られました。

今回は、特に、タウの凝集抑制剤を見つけ出すに至る研究の流れをお話し頂きました。ご講演は村越SNSF代表世話人(生化学教授)挨拶に続いて、理化学研究所時代に博士研究員を務めた柳下聡介国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長(前薬理学教室助教)の紹介から始まりました。

今回の講演では、「アルツハイマー病はアミロイドではなく、なぜタウなのか?」という根本的な所からお話し頂きました。アルツハイマー病では、アミロイド β タンパク質およびタウタンパク質の蓄積が認められます。現在は見かけ上はアミロイド仮説が主流ですが、高島先生は、認知機能低下とタウの蓄積量とが相関することやアミロイド β を標的としたワクチン療法の否定的な追跡調査の結果を説明されました。そして、タウ凝集過程こそが神経細胞脱落に直結していると主張されました。

高島先生は、タウが線維化(凝集)する過程でできる中間体の検出を試みました。まず、試験管内でタウを重合させ、シヨ糖密度勾配遠心法を用いて、中間体としてのgranule tauを同定しました。granule tauとは、タウオリゴマーが顆粒状になったもののことです。そのあと、実際のヒト患者

脳にgranule tauが存在することを突き止めました。

次に取り組まれたのは、タウがオリゴマー、granuleを経て、線維化していくメカニズムの解明です。高島先生は、重合に大事な部分とされるタウの6アミノ酸ドメイン(PHF6, PHF6*)やCys²⁹², Cys³²²に着目し、これらを欠損ないしはアラニンに置換した変異体を駆使して、どの領域がオリゴマー形成や線維化に重要かを決めていきました。

さらに、これらのタウの重合メカニズムの知見に基づき、タウの重合抑制薬のスクリーニングをされました。その結果、イソプレナリンに代表されるカテコール核を有する化合物群が、Cysでの重合を阻害し、オリゴマー形成を阻害することを見出しました。アミロイド仮説に基づかないアルツハイマー病治療薬として今後の発展が期待されます。

高島先生のお話で印象的だったのは、タウの線維化メカニズムという基礎的な課題を根底から熟々と研究したうえで、そこから薬の標的となり得る現象を見出すという姿勢でした。これは、何かと性急な成果を求めすぎる昨今の風潮とは一線を画すものであり、このような研究の重要性が改めて認識されました。

講演には医学部学生を含めて多くの方々に参加していただきました。タウの基礎から丁寧に平易にお話し頂けたので、学生にとっても、十分分かりやすいお話だったと思います。イソプレナリンという教科書でなじみ深い薬が出てきたのも、印象に残ったのではないのでしょうか。

SNSF総会を兼ねた講演後の懇親会でも、学生も高島先生と積極的に議論していました。研究医育成を含めて、有意義な講演会であったと思われました。

(文責 丸山 敬, 柳下聡介)