

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）中間評価結果（所見）

領域番号	3608	領域略称名	脳タンパク質老化
研究領域名	脳タンパク質老化と認知症制御		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	祖父江 元 (名古屋大学・医学部・特任教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>加齢に伴う脳老化は、認知症の最も強力かつ本質的な要因であり、その主要な分子基盤をなしているのは神経系を構成するタンパク質の生理機能の喪失および毒性・病原性の獲得による神経回路の破綻である。本領域では、こうした機能タンパク質の毒性獲得のプロセスを「脳タンパク質老化」と定義した。脳タンパク質老化の背景には、これらのタンパク質の修飾・構造変化などの質的变化とともに、その発現量の量的変化など種々の分子変化が存在すると考えられる。さらにこの脳タンパク質老化を抑制、促進する多くの要因（分解、排泄機構、ストレス、炎症、遺伝要因など）が存在する。しかし、脳タンパク質老化のプロセス、神経毒性発揮機構、神経回路破綻機構は全く不明である。即ち我々は、神経変性の最も重要な部分の解答を持っていない。本領域で行う研究は、正常に機能していたタンパク質が、ある時期から変質し、機能を失うあるいは神経細胞に対して毒性を持つようになり、神経細胞の機能障害、変性、伝播を介して、神経回路破綻を来し認知症に至る過程、すなわち脳タンパク質老化に基づく神経変性について、その分子基盤の解明と認知症予防に結びつけるものである。脳機能タンパク質の老化から神経回路破綻・変性の分子基盤を解明することが新しい学問領域の創成、認知症の予防・先制治療、我が国の神経科学・神経変性疾患研究の学術水準の向上・強化につながると確信している。</p> <p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>研究の進捗は順調である。① 脳タンパク質老化と神経回路破綻の検討では、1) 本邦発のタウ PET プローブは、AD のタウ病理好発部位で高度な集積上昇を認め、その分布が臨床症候や脳萎縮と強く相関すること、2) 健常者でも高度なタウタンパク質集積を示す例のあること、3) 大規模健常者画像コホートで、代償機転を示唆する機能的神経回路の結合増強が加齢に伴って起こること、4) AD 発症に関連するタウの空間的蓄積分布があり、安静時ネットワーク破綻と関係することを見出した。② 脳タンパク質老化の分子基盤としては、1) タウは生理的には軸索に分布し、老化、βアミロイドにより神経の過活動が起こると樹状突起でタウ過剰発現が起こること、2) リン酸化タウ凝集蓄積が始まりタウが顆粒状タウオリゴマーとなると神経変性を引き起こすこと、3) 老化タンパク質とプリオンタンパク質の伝播機構の共通性があること、4) RNA 代謝の乱れや周皮細胞を介した排除機構の破綻が認知症発症に重要であることが明らかとなった。③ 脳タンパク質老化の治療開発では、1) iPS を用いたタウオパチー疾患発症分子機序解明体制が整備され、2) In vitro モデル系で得られた候補薬剤を、モデルマウスへ投与して in vivo での効果を前臨床的に評価する体制が進み、3) 画像バイオマーカーを用いた病態モニタリングシステムが確立し、基礎と臨床研究の交流活性化・創薬開発プラットフォームが構築された。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)</p>
	<p>本研究領域の設定目的に向けて、特にタンパク質老化に焦点を当て、基礎から臨床に至る研究者が連携して認知症や神経変性疾患といった医学的・社会的に重要な病態の機序解明に取り組み、各研究項目において測定技術や動物モデルの開発、病態メカニズムに関する知見の集積が進んでおり、期待どおりの進展が認められる。</p> <p>特に、病態形成において主要な役割を担うタウタンパク質の蓄積と神経回路の破綻を可視化するイメージング技術の開発は顕著な成果と言え、これにより、従来の遺伝性症例に加えて孤発性症例を対象とする研究が進行している。既に、本技術を利用して、大規模コホート構築や国際的共同研究を実施していることも評価できる。採択時の審査結果所見の指摘事項については、タンパク質化学、構造生物学の専門家を公募研究等で加え、日本が優位なテーマを重視する方向で適正に対応されている。</p> <p>今後、研究領域内の連携を一層促進して、病因タンパク質の蓄積と病態の因果関係を究明するとともに、発症予測や早期発見に有用なバイオマーカーの同定や病態メカニズムに立脚した新しい治療戦略の開発に繋がる成果を期待したい。</p>