

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>研究は順調に進捗した。① 脳タンパク質老化と神経回路破綻の検討では、1) 本領域で開発したタウ PET プローブは、AD のタウ/神経炎症病理の好発部位で有意な集積を認め、特に後部帯状回/楔前部への集積とその回路破綻が認知症発症に関与すること、2) 病理学的検討から、よりタウと神経炎症に選択性の高いプローブ開発に成功したこと、3) 大規模健常者イメージング・ゲノム・オミックスコホートの構築に成功し、加齢に伴う神経回路の代償と破綻の可視化に成功したことが代表的成果である。② 脳タンパク質老化の分子基盤としては、1) タウタンパク質老化の機序として、神経変性時における分布の違い、4R タウ増大をもたらす分子病態、神経細胞死に係わるタウ凝集体の種類を明らかにし、2) 老化タンパク質の中にプリオンの伝播機構と共通性があること、3) RNA 代謝の乱れや血管周皮細胞等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るなど大きな成果を上げた。③ 脳タンパク質老化の治療開発では、1) iPSC を用いたタウオパチー疾患モデル開発に成功し、2) 孤発性神経変性疾患で iPSC・分化細胞を用いてタンパク質老化と神経毒性の検証系の作成に成功し、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ことが大きな成果である。</p>		

科学研究費補助金審査部会における所見	A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)
	<p>タンパクの加齢に伴う蓄積がどのように毒性を発揮し、正常脳機能を損なうかに関して新たな発見があった。また、老化タンパク質に対するプローブの開発、大規模健常者イメージング・ゲノム・オミックスコホートの構築、iPSC を用いた一部の老化タンパク質疾患モデルの開発と創薬研究への活用、また、げっ歯類、マーマセット、人を含む横断的な研究体制とイメージング技術の開発と普及は評価に値する。さらに、国際的な連携が数々の国際共同研究を生み、成果に繋がった点や、多くの若手研究者がキャリアアップを果たした点も評価される。</p> <p>今後も、脳タンパク質の老化が起こり毒性を獲得するメカニズムや、その結果として神経回路の破綻を来し認知症に至るメカニズムの理解を深めてほしい。社会的にも関心の高い、老化や認知症の病態解明への発展が期待される。</p>