

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	20228006	研究期間	平成20年度～平成24年度
研究課題名	認知症における微小管重合調節異常と薬剤探索	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	内田 隆史（東北大学・大学院農学研究科・教授）

【平成23年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
○	B 当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

①微小管重合の制御異常によるアルツハイマー病（AD）発症の確認、②微小管重合制御蛋白質の同定と作用機構の解明、③天然物資源からの微小管重合調節剤の探索・発見という明確な研究目的が掲げられた。しかし、①Pin1-KO マウスに AD 症状が確認されず、Pin1 の活性制御が治療に有効との根拠が示されていない、②Gas7 コンディショナル KO マウスの未作成が当初目標達成の妨げとなっている、③探索のための有効な系はできているものの、天然物スクリーニングではヒットが得られなかったなど、全般的に当初目標に対して研究進捗状況に遅れが見られる。

今後は、KO マウスの作成を急ぐとともに、Pin1 が druggable な標的であるかの検討を含めて、当初計画を適宜修正しながら、基盤研究（S）に相応しい学術上の成果を挙げることを期待する。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、十分ではなかったが一応の成果があった。
B	本研究では、アルツハイマー病（AD）が微小管重合の低下によって引き起こされるとする仮説に基づき、i) 微小管重合制御作用を持つ Pin-1、及びリン酸化タウと結合する Gas7 の機能解析、ii) 新規な微小管重合促進因子の同定、iii) AD の予防効果のある食料品の探索を行った。i) Pin-1 が多様な現象に関与すること、Gas7b が神経細胞の形態形成制御に関わっていることが明らかになったが、AD との関連では、Pin-1 がタウの脱リン酸化促進作用を持つことを明らかにしたにとどまっている。ii) 新規な微小管重合促進因子は同定されていない。iii) 海藻ポリフェノールが Pin-1 活性を阻害することを見いだしたが、活性促進効果を持つ化合物は同定されていない。以上のように、学術上一定の成果はあったとは言えるものの、AD との関連においては当初の目的を達成したとは言い難い。