

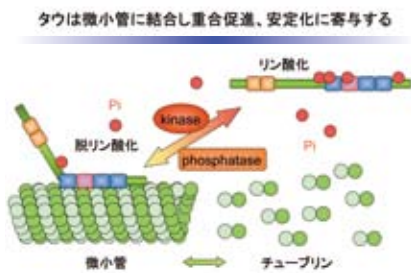


# 神経病理学の観点から アルツハイマー病の発症メカニズムを研究

宮坂 知宏 医生命システム学科 助教

## 行き場を失ったタンパク質の行動を追跡

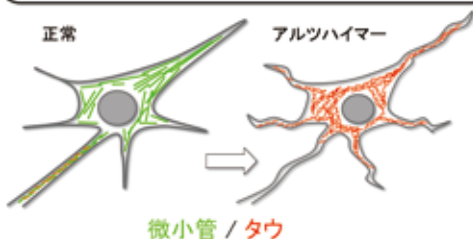
アルツハイマー病は加齢に伴って発症する認知症の一種で、病状が進行すれば、記憶力や判断力が衰えたり、物や場所の認知ができなくなるなど、様々な脳機能障害を引き起こします。その原因はまだはっきりと分かっていませんが、「タウというタンパク質が深く関わっています」と説明するのは、医生命システム学科の宮坂知宏助教。重度のアルツハイマー病の病理像を見ると、蓄積されたおびただしい数のタウ病変を見ることができるそうです。タウは微小管という細胞骨格と結合して神経細胞の形を整える、いわばセメントの役割を果たしています。普段は神経の軸索部分に存在していますが、何らかの変性が生じると、細胞体と呼ばれる核周辺に蓄積するといわれます。



なぜ、こうしたメカニズムが起こるのでしょうか? 「二つの原因が考えられます」。世界的に認知されているのは、タウが核の周りに凝集した結果、微小管が消失するという説。しかし、宮坂助教は「微小管が壊れて、行き場を失ったタウが移動することで、その後のすべての現象が引き起こされる」という説を提唱しています。微小管が先に消失するのか、あるいはタウが先に移動するのか…。一見、同じような現象に思えますが、その因果関係を明確にすることがアルツハイマー病の創薬や治療法の確立につながるに違いありません。

## アルツハイマー病脳に認められる変性神経細胞

アルツハイマー病脳における変性神経細胞では、微小管とよばれる細胞骨格が消失し、タウタンパク質が重合、蓄積している。



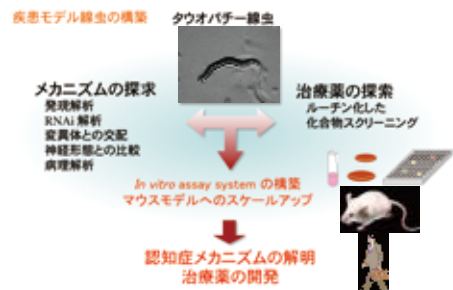
## 細胞死を抑制する化合物の解明で創薬を目指す

宮坂助教は線虫を使って、タウが蓄積されるメカニズムを解明しようとしています。線虫は体長1ミリの満たない単純生物ですが、ヒトのDNAの7割を持ち、遺伝子操作がしやすいなど、モデル生物として適しています。線虫にタウを発現させてもそれほど変化は見られませんが、微小管を構成するチュープリンの量を減らすとタウが増加し、明らかな協調運動障害が起こったそうです。「これまでの常識を覆す一つのモデルになるのでは」と自信を深めます。

宮坂助教らのグループでは、アルツハイマー病の治療に有効な化合物の発見にも全力を注いでいます。微小管を安定させて消失を防ぐ効果がある化合物も見つかり、線虫を使った実験では優れたデータも得られたそうです。今後5年間のプロジェクトを通して、治療薬開発につなげたいと意気込みを示します。生命医科学部から育った研究が将来、アルツハイマー病で苦しむ患者さんを救うことになるかもしれません。

実は、他の細胞と異なり、神経細胞は人間が生まれてから死ぬまで、入れ替わったり生まれ変わったりすることがないといわれています。タウを蓄積した細胞は、いわば寿命をまっとうした神経細胞の最後の姿ともいえるでしょう。「神経細胞の寿命は何が決めているのか? 今後は、こうした命題についても取り組んでいきたいですね」。優しげな口調の中に、強い意志が感じられました。

## 線虫はスクリーニングに最も適した "in vivo" モデルである



教員の横顔

Tomohiro Miyasaka



主な研究テーマは、認知症脳における神経変性メカニズムについて。主に線虫を使って、タウが神経細胞に障害を与える仕組みを解明しようと考えている。また、神経細胞死と寿命の関係性に注目し、神経病理学的な視点から生命現象の謎に切り込んでいる。趣味は、テニスとルアーフィッシング。銚子沖や鹿島沖でシーラカズオに挑む。今までに1メートル30センチの大物を釣り上げたこともあるとか。魚をさばく包丁の腕前も一級品。