

未来を話そう！

プロジェクト研究の紹介

認知症プロジェクト

アルツハイマー病などの変性性の認知症が、どのように起こり、どう進むのかを研究しています



超高齢化が進む日本では、認知症対策が急務です。認知症は、血管の障害から起こる血管性の認知症と、神経細胞の変性が進んで起こる変性性の認知症に大別されます。

認知症の多くを占める後者については、病気の原因や対策が、いまだによくわかっていません。私たちのプロジェクトでは、そうした変性性の認知症の発症・進行のメカニズムについて研究しています。

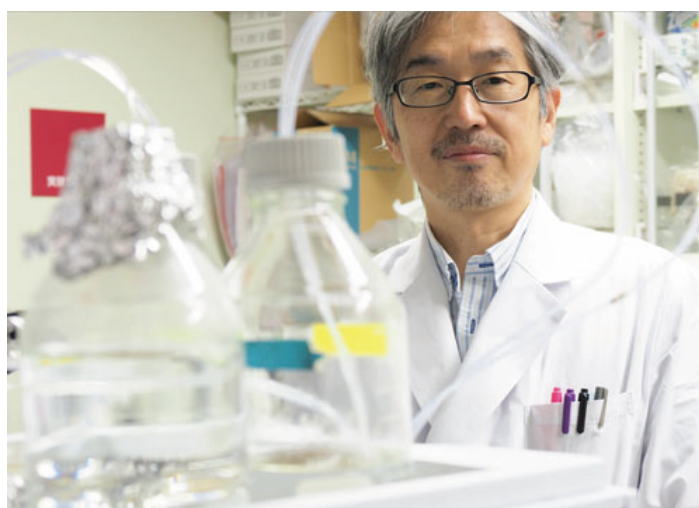


認知症プロジェクト
長谷川 成人 プロジェクトリーダーが解説します。

Masato HASEGAWA
Project Leader

どんなことに役立つの？

現在、アルツハイマー病をはじめとする変性性の認知症に対しては、十分に有効な治療薬が開発されていません。変性性の認知症の発症・進行のメカニズムについての研究が進めば、変性性の認知症に効果的な薬の開発につながる可能性があります。パーキンソン病や ALS（筋萎縮性側索硬化症）など、認知症以外の神経変性疾患への応用も期待されます。



変性性の認知症の原因は「異常型タンパク質」

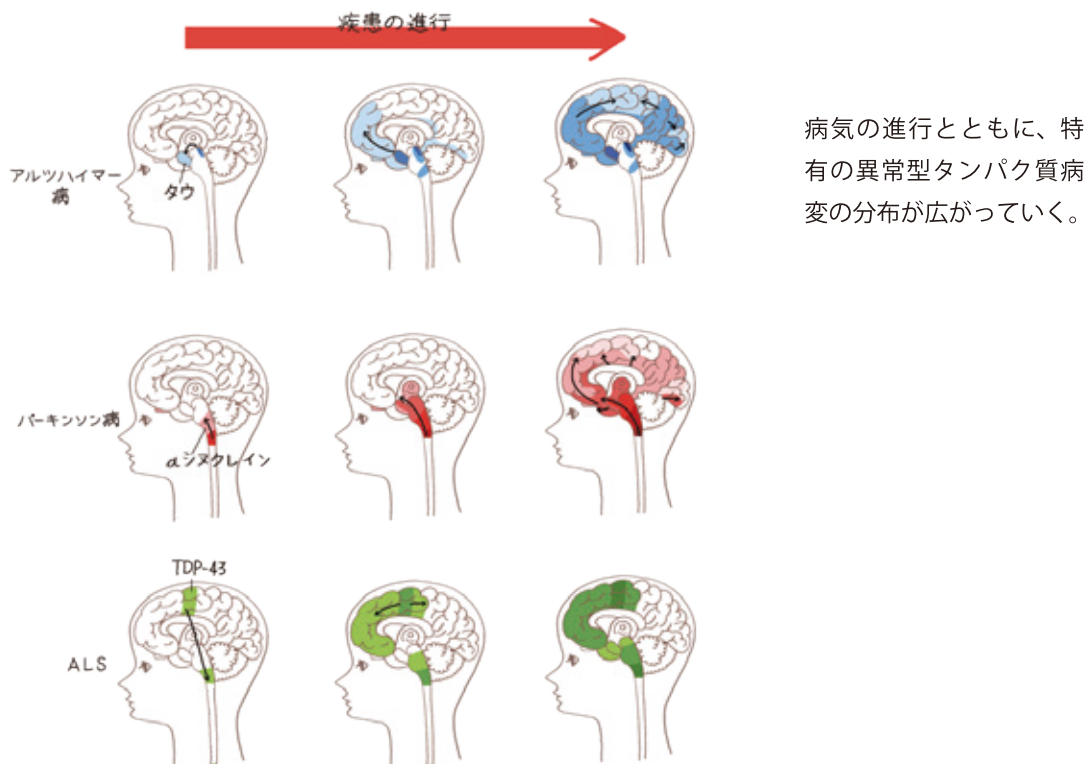
—— 変性性の認知症にはどんなものがあるのでしょうか？

長谷川 一番多いのがアルツハイマー病で、認知症全体の 50～60%を占めます。次に多いのがレビー小体型認知症、さらに前頭側頭葉変性症と呼ばれる認知症などがあります。いずれも、徐々に病状が悪くなっていく進行性の病気で、原因ははっきりとは解明されていません。

—— 変性性の認知症の人の脳では、何が起きているのですか？

長谷川 それぞれの病気の脳には、特有の異常型タンパク質が蓄積することがわかっています。この異常型タンパク質の蓄積は、単なる変性の副産物ではなく、認知症の発症や進行にも深く関係しています。

病気ごとに主要なものをあげると、アルツハイマー病では「タウ」、レビー小体型認知症やパーキンソン病では「 α シヌクレイン」、前頭側頭葉変性症や ALS では「TDP-43」というタンパク質が、それぞれ異常に凝集して蓄積します。前頭側頭葉変性症には、一部、タウが蓄積するタイプもあります。

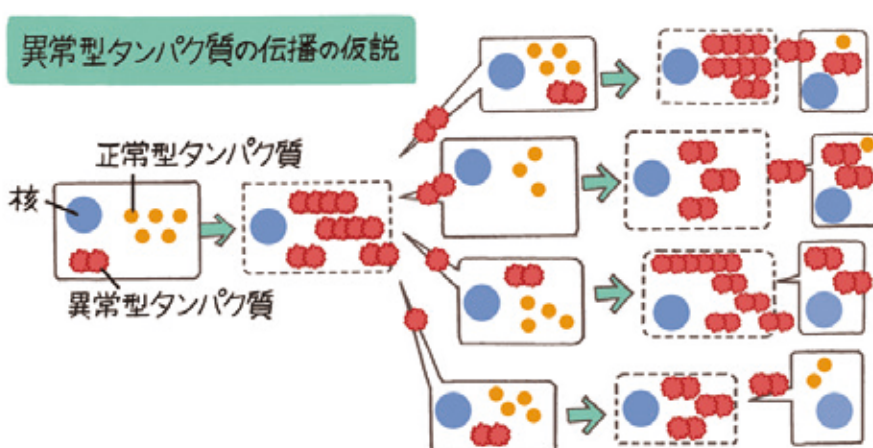


まず「種」ができ、以後は加速度的に異常化が進む

—— タンパク質が異常に凝集するのは、なぜですか？

長谷川 タウなどのタンパク質は、本来はそれぞれに正常な働きをしているのですが、何かのきっかけで異常型に変換し、増殖していくのです。私たちは、これらのタンパク質がどのような異常を伴って蓄積しているかを詳細に調べるとともに、それぞれのタンパク質の細胞モデルを用いた研究で、従来とはまったく違う新しい仮説を提唱しています。

それは、脳の細胞をつなぐ回路や連絡路を介して、異常型タンパク質が細胞間を移動し、自分自身を鋳型に自己複製しながら、がん細胞のように、細胞から細胞へと伝播して広がっていくという考え方です。つまり、1カ所から異常が始まり、徐々に広がって進行するというものです。



異常型タンパク質（種）が神経回路を通じて他の細胞へと伝播し、正常型タンパク質を次々と異常構造に変換し、増殖する。これによって同じ病変が拡大すると考える。

—— 異常型タンパク質が蓄積する仕組みは？

長谷川 私たちは、まずタンパク質の複数の分子が結合して、タンパク質の異常化の「種」（「重合核」）ができると考えています。種は、20～30代から、生じては体の防衛機構で壊されることをくり返すと考えられます。最初の種ができるまでは長い時間がかかりますが、いったん種ができると、それが周囲の正常型タンパク質を取り込んで異常化させます。種ができただ後は異常型タンパク質が加速度的に増えると考えられます。

効果的な治療薬の開発につながる検証実験に成功

—— 仮説の検証はどこまで進んでいるのでしょうか？

長谷川 病原性のタンパク質としては、一時期、狂牛病との関連で有名になったプリオンがあります。しかし、プリオンはそれ自体をきれいに取り出すことが難しく、「本当にタンパク質だけが原因なのか」という検証が完全にはできていませんでした。

私たちは、大腸菌で作らせたヒト α シヌクレインを試験管の中で異常型に変換し、純粋なタンパク質だけからなる試料をマウスの脳内に接種しました。その結果、マウスの脳内の正常な α シヌクレインが異常化し、急速に増殖することが証明されたのです。微量の異常型タンパク質が脳内に存在するだけで病気が起こることが明らかになりました。

—— 新たな治療薬の開発にもつながりますか？

長谷川 この実験でもう一つ画期的なのは、遺伝子改変していない普通のマウスで成功したことです。世界中でアルツハイマー病治療薬の治験が行われていますが、いまだにうまくいかないのは、ほとんどが異常型タンパク質を過剰発現するマウスの薬効評価をもとにしていることが理由の一つと考えられます。

私たちは、今後もさらに変性性の認知症の発症や進行のメカニズムを解明していくことで、その予防や治療戦略も明確になると考えています。そして、これまでの治療薬とはメカニズムが異なる、病気の進行を止める薬剤の探索、開発を進めています。





筋萎縮性側索硬化症など、
他の難病の治療にもつながる可能性が

前頭側頭葉変性症という認知症で、脳内にたまるのは異常型の TDP-43 というタンパク質ですが、これが脊髄などに蓄積すると ALS（筋萎縮性側索硬化症）が起こります。また、レビー小体型認知症の原因物質である異常型の α シヌクレインが脳幹などにたまるとパーキンソン病が起こります。



このように、原因物質の判明により、従来は症状で分類していた病気を原因物質によって分けられるようになってきました。