

分子メカニズムの更なる解析に関する研究

担当責任者 水島 徹 慶應義塾大学薬学部分析科学講座 教授

研究要旨

HSP70 の抗アルツハイマー病作用機構に関しては、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ、研究の準備を行っている。また、HSP70 がグリア細胞による A β 貪食を促進する可能性を示唆した。

A. 研究目的

本研究提案で我々は、これまでの DR 経験を活かしてテブレノンを AD 治療薬として開発する。またこの研究を通して DR 手法を確立し公開することにより、我が国における DR を推進する。

現在 AD 治療に用いられている薬は A β の凝集を抑えたり神経細胞を保護したりすることは出来ない。そのため、症状を一時的には改善するものの病気の進行を抑制することは出来ない。我々は、HSP70 が A β の凝集を抑制したり神経細胞を保護したりすることにより、AD モデルマウスの記憶学習能力を顕著に改善することを示し、テブレノンが AD の根本的治療薬になる可能性を示した。

そこで本研究で我々は、テブレノンの AD 治療薬としての開発を行う。その中で本分担研究では、他の動物モデルでの評価、分子メカニズムの更なる解析を行う。

B. 研究方法

他の動物モデルでの評価

老人斑と並んで AD の病理学的特徴として Tau の重合があり、AD の発症・進行に重要な役割を果たしている。そこで、Tau の重合が見られる動物モデルで HSP70、及びテブレノンの効果を調べる。具体的には、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ（あるいはマウスにテブレノンを投与し）、記憶学習能力を行動実験により調べると共に、脳内での過剰リン酸化 Tau の量、及び顆粒状 Tau 凝集体の量をイムノプロット法、免疫染色法で調べる。

分子メカニズムの更なる解析

HSP70、及びテブレノンの AD 抑制機構に関して我々は、HSP70 の抗炎症効果を介した炎症抑制、A β の凝集抑制、神経細胞保護、プロテアーゼによる A β 分

解の促進などが関与していることを明らかにしている（J Neurosci 2011; PLoS One 2013 など）。一方、HSP70 がグリア細胞による A β 貪食を促進したり A β の産生を抑制したりする可能性も示唆されているので検証する。また（1）の研究で HSP70 が Tau の凝集やリン酸化を抑制することが示された場合、その分子機構を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年 6 月 18 日公布）等に基づいて実施し、動物実験計画については、「慶應義塾大学動物実験委員会」にて承認を得た上で、本委員会の方針に基づいて実験動物を取り扱う。

C. 研究結果

HSP70 の抗アルツハイマー病作用機構に関しては、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ、研究の準備を行っている。また、HSP70 過剰発現マウス、及び野生型マウスからグリア細胞を単離し、その A β 貪食能を比較した。その結果、HSP70 過剰発現マウスから単離したグリア細胞でより貪食能が亢進していることを見出した。以上の結果は、HSP70 がグリア細胞での A β 貪食を促進する可能性を示唆している。

D. 考察

結果の項目に合わせて表記した。

E. 結論

これまで我々は HSP70 の AD 抑制機構に関して、HSP70 の抗炎症効果を介した炎症抑制、A β の凝集抑制、神経細胞保護、プロテアーゼによる A β 分解の促進などが関与していることを明らかにしている。本研究で明らかになったグリア細胞での A β 貪食を促進する活性を含め、HSP70 が様々な機構で AD を抑制することが分かってきた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

総括報告書の記載の通り

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし