

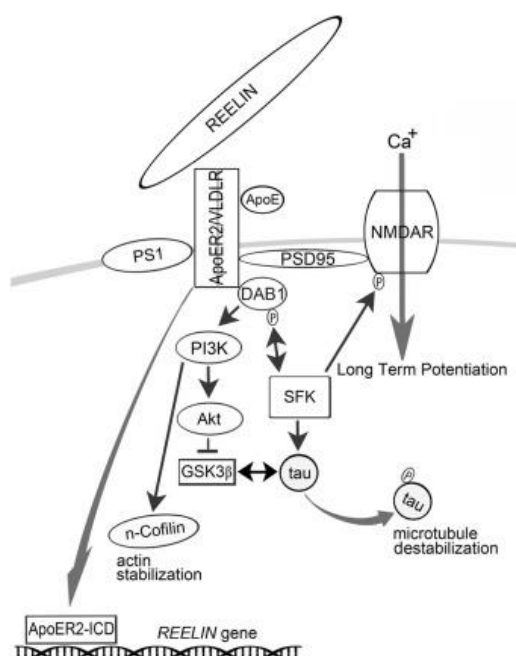
テーマ： REELINシグナルを利用したアルツハイマー病 治療法開発

■ 背景

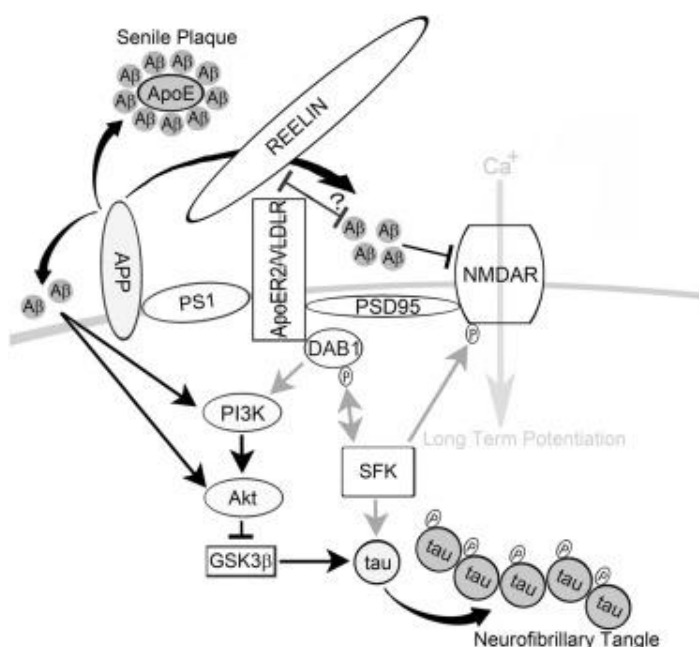
アルツハイマー病(AD)は認知症の中で最も多く見られるタイプであるため、ADに対する効果的な診断法や治療法の開発・改善は、社会的負担の軽減につながると期待されている。凝集したアミロイドβペプチド(Aβ)を主成分とする老人斑(アミロイド斑)と凝集したリン酸化タウタンパク質による神経原線維変化(NFT)は、ADの病理学的・臨床的徴候であり、多くの研究が行われている。一方、AD病態の明らかな徴候がある高齢者の約30%は、生涯を通じて認知症の症状がないまま生活しているという報告もあり、AD病態は認知症を診断する決定的な徴候ではなく、他の要因の関与を考慮すべきである。

REELINは脳の発達段階における神経細胞の移動を制御する分泌性タンパク質であり、成体の脳ではシナプスの可塑性に関与するなど重要な機能をもつことが明らかになっている。近年、REELINシグナルが老化過程における記憶機能の維持に本質的な役割を果たしていることが、マウス動物モデル実験で報告されており、REELINシグナルがAβやNFTに関わる生化学的な証拠がある(下図)。さらに脳でAD病態を示すヒトでREELINの機能亢進型変異によって認知症にならないことが報告された。つまり、この分子経路がヒトにおける認知症の発症を抑制する可能性が示唆された。我々は、ADの病因と推定される因子や加齢とREELINシグナルとの相互作用について述べ、さらにこのシグナル伝達経路に焦点を当てた研究がADの治療法開発につながる可能性を検討している。

【REELINシグナルの概要】



【REELINシグナルとアルツハイマー病との関連】



■ 企業との協働

世界初となるアルツハイマー病の疾患修飾薬として抗アミロイドβ抗体レカネマブ(2023年)、次いでドナネマブ(2024年)が認可された。しかし、蓄積したアミロイドβを除去する作用は高いものの、認知機能の改善は限定的であり、アミロイドβ蓄積以外の観点からの治療薬開発が望まれる。我々と協働して、REELINシグナルを利用したアルツハイマー病発症抑制および治療法の研究開発に取り組んでくださる企業を求めています。

■ 解剖学講座・神経形態学部門のホームページ

http://www.shiga-med.ac.jp/~hqanat2/sumsanatomy_top.html