

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	アルツハイマー病治療薬のタウリン酸化制御メカニズムの解析 －神経保護作用に基づく新規アルツハイマー病治療・予防薬創製－
キーワード	① アルツハイマー病、② タウリン酸化、③ 治療薬創製

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	タカトリ ユキ 高鳥 悠記
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	同志社女子大学薬学部特別任用助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同志社女子大学薬学部特別任用助教
プロフィール	京都大学薬学部卒業、京都大学薬学研究科博士課程修了 京都大学博士(薬学)、高校教諭一種免許、薬剤師免許、薬理学エデュケーター取得 平成17年度日本薬学会近畿支部奨励賞受賞 平成29年度日本薬学会薬理系薬学部会奨励賞受賞

1. 研究の概要

アルツハイマー病治療薬の作用メカニズムに関する研究分野では、 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) から Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)、Akt、Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) を介する神経保護作用経路が明らかにされてきた。しかし、GSK-3 以降の神経保護作用メカニズムは不明であり、神経保護作用を基軸とした新規治療戦略に対する期待から、その解明には多くの期待が寄せられている。特に、現在臨床で用いられているアルツハイマー病治療薬においてタウリン酸化が制御されるか、という点が重要である。本研究の特色は、これまで研究者らが明らかにしてきた神経保護作用の作用メカニズムに関する知見と、GSK-3 に関する報告を基にして、アルツハイマー病治療薬の作用点とそこに至る作用経路を明らかにすることである。研究者のこれまでの解析結果は、アルツハイマー病治療薬によって活性化される神経保護経路の下流に GSK-3 が存在することを示しているため、本研究によりリン酸化タウを介したアルツハイマー病治療薬による神経保護作用やタウリン酸化の制御機構の詳細が明らかになることが予想される。

アルツハイマー病治療薬の神経保護作用の作用点は未だにわかっておらず、そこに至る作用メカニズムについても不明な点が多い。これまで世界中で研究が進められてきたが、未だ明らかにされていない「アルツハイマー病治療薬の作用点」を明らかにする知見を得ることで、新たな作用点を有する新規アルツハイマー病治療薬の開発に繋がる非常に重要な基礎的情報を得られると予想される。本研究課題は、アルツハイマー病治療薬の薬効の一部を担うと予想されるオフターゲット効果に注目し、その作用メカニズムを明らかにするという、独創的な発想に基づくものである。研究者がこれまで 20 年間続けてきたアルツハイマー病治療薬の作用機序と、アルツハイマー病の病理学的特徴であるタウリン酸化の関係を繋げて探索していくという、独自の新しいアイデアである。

2. 研究の動機、目的

アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり、症例が報告されてから約 120 年経た今も、発症・進行のメカニズムには不明な部分が多く、根本的な治療方法は確立されていない。高齢化が進む社会にとって、アルツハイマー病の発症・進行のメカニズムの解明と治療方法の確立は医学的・社会的に重要な課題である。アルツハイマー病治療薬の多くは、神経伝達物質のアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の活性を阻害することにより、認知機能障害を緩和することを目的として開発されたが、近年の研究から、アルツハイマー病治療薬の治療効果には、AChE 阻害活性に加えて神経保護作用などの複数の異なる作用が関与する可能性が指摘されている。現在、新たな治療薬開発に向けて、アルツハイマー病治療薬の新たな神経保護作用メカニズムの解明が切望されている。これまで研究者は、アルツハイマー病治療薬の神経保護作用を世界に先駆けて報告し、さらに、nAChR により活性化される PI3K-Akt-GSK-3 シグナル伝達経路が保護作用に重要であることを明らかにしてきた。しかし、Akt 以降の神経保護作用メカニズムの詳細については依然として不明な点が多く、アルツハイマー病治療薬の作用点は明らかにされていない。近年アルツハイマー病治療薬の薬効の一部を担うと予想されるオフターゲット効果に注目し、その作用機序を明らかにする目的で研究を進めており、この知見から、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経変性疾患に対する新規治療薬の開発と、新たな作用点を有するアルツハイマー病予防薬創製へ発展させたいという動機に基づき、本研究に着手した。

3. 研究の結果

研究者はこれまでに、ラット胎仔由来初代培養大脳皮質細胞において、アルツハイマー病治療薬として用いられる 3 種の AChE 阻害薬：ドネペジル・ガランタミン・タクリンが神経保護作用を有することを見出し、nAChR により活性化される PI3K-Akt 経路が神経保護作用の伝達に必要であることを明らかにした。さらに、Akt 下流の GSK-3 の活性が、アルツハイマー病治療薬処置により制御されていることを発表し、GSK がアルツハイマー病治療薬の神経保護作用に重要であることも報告してきた。

これまでの知見を踏まえ、ラット胎仔由来初代培養大脳皮質細胞を用いてタウリン酸化の制御機構を明らかにするために解析を行い、タウのリン酸化が惹起される評価系を構築した。また、本評価系を用いて、アルツハイマー病治療薬の作用を検討したところ、タウのリン酸化の増加が制御されることを明らかにした。さらに、タウリン酸化抑制のメカニズムを明らかにするために、nAChR-PI3K-Akt-GSK-3 シグナル伝達経路に関わる分子を、アルツハイマー病治療薬と同様に処置したところ、変化が観察された。

4. 研究者としてのこれからの展望

所属先である同志社女子大学における女性研究者として、育児や家庭と両立させながら、研究を進展させてきた。女性のライフプランが多様化する中で、学生にとって身近なロールモデルを目指し、学生の相談相手を務めたい。女性教員として学外・学内委員会に参画することで、女子大学の組織運営にも貢献し、教育研究とライフイベントの両立を支える仕組みを作ること、多様なワークスタイルの人材を育て、研究者として女性が主体的に活躍できるための教育研究の推進を目指す。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびご支援を頂いたテーマにおける、アルツハイマー病治療薬の病態の制御機構を解析するための具体的な解析を通じて、アルツハイマー病治療薬および予防薬の創薬ターゲットを今後明らかにしていきたいと考えています。まだ英語論文として発表できるまでにまとめられておらず、今回まだ詳細を明らかに出来ず申し訳ございませんが、ご支援により、課題の大半が明らかになり、研究内容の発展に多大な貢献を頂きましたことに、心より深く感謝申し上げます。本当にどうもありがとうございました。