

認知症に対する創薬研究の現状と問題点

とみた たいすけ
富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室・教授
東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座・教授（兼任）



略歴

- 1995年 東京大学薬学部薬学科 卒業
- 1997年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 中退
- 1997年 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 助手
- 2000年 東京大学 博士（薬学）取得
- 2003年 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 講師
- 2004年 日本学術振興会海外特別研究員
ワシントン大学セントルイス校（Washington University in St. Louis）医学部
- 2006年 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 助（准）教授
- 2014年 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 教授
- 2017年 東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座 教授（兼任）
（現在に至る）

受賞歴

- 2010年 日本認知症学会 学会奨励賞（基礎研究部門）
- 2011年 ベルツ賞2等賞受賞（岩坪威教授との共同受賞）
- 2013年 日本認知症学会賞
- 2015年 長瀬研究振興賞
- 2018年 島津奨励賞

認知症の多くはアルツハイマー病 (AD) を原因疾患としている。AD の病理学的な特徴として著明な神経細胞死に加え、アミロイド β (Aβ) を主要構成成分とし細胞外に蓄積する老人斑、そしてタウタンパクから構成され細胞内に蓄積する神経原線維変化が知られている。これまでの研究から、脳内 Aβ 量の増加が神経細胞内のタウ蓄積を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられ、Aβ やタウを疾患鍵分子とする、分子病態研究が精力的に進められてきた。

近年、これら異常タンパク質の凝集・蓄積は発症の 10-20 年以上前から開始していることも明らかとなってきた。また AD 発症リスクに影響を与える遺伝学・環境リスクの解析から、異常凝集・蓄積した Aβ やタウに対して生じる脳内の細胞応答、すなわち脳内炎症反応が発症プロセスに重要であると理解されつつある。すなわち、慢性疾患として AD を捉え、発症プロセスにおいて Aβ やタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular pathology」、すなわち細胞病態の理解が必要と考えられるようになり、その解明は画期的創薬につながる可能性が期待されている。

更に最近、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析の技術革新により、凝集・蓄積している Aβ やタウの構造が明らかとなりつつある。興味深いことに、病因タンパクを *in vitro* において凝集させた線維と、患者脳由来の線維構造が異なっていることが示された。また、タウは AD のみならず複数の神経変性疾患において蓄積しているが、それぞれ異なる疾患特異的な線維構造をとっていることも理解されるようになった。すなわち、患者脳に蓄積している病因タンパクを原子レベルで理解する、「Molecular pathology at atomic level」の世界に展開しつつある。

本講演では AD 創薬研究におけるこれらの現状と、新たな展開を紹介したい。