

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 分子的理解に基づく抗アミロイドおよび抗タウ療法の開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

井原 康夫 (同志社大学生命医科学部 教授)

主たる共同研究者

佐々木 享 (ペプチドリーム(株) 主任研究員) (~平成 23 年 3 月)

森 啓 (大阪市立大学大学院・医学研究科 教授)

3. 事後評価結果

○総合評価コメント

本研究チームは、①基質特異的 A β 産生抑制剤の開発 ②ヒト剖検脳を用いた γ セクレターゼ活性の変化の検討 ③病因アミロイド分子の検討 ④微小管変性を初期病変としたタウオパチー神経変性経路の解明に取り組んだ。

その成果として、①C99 結合ペプチドによる基質特異的 β / γ セクレターゼ阻害法を見出し、創薬の標的としての C99 アミノ末端の有効性を示した。②孤発性アルツハイマー病患者剖検脳から脂質ラフト γ セクレターゼを分離し、 γ セクレターゼモデュレーターの効果を検討した結果、健常者に比べて γ セクレターゼの効果が限定的であり、 γ セクレターゼモデュレーターが治療薬として効果が小さいことを示唆した。③大阪変異をもつモデルマウスの作製に成功 ④アルツハイマー病などの神経変性は様々な神経骨格タンパク質の変性によってもたらされている可能性を示唆するデータを得た。

以上から、 γ セクレターゼの基質選択性の解明、 γ セクレターゼ活性阻害に関係するペプチドの創製、 γ セクレターゼモデュレーターの限界とメカニズム、大阪変異発現マウス、ヒトゲノム型タウマウスなどのモデルマウスの作製、タウとチューブリンの発現比の異常がタウオパチーに関わることを明らかにしたことなど、ほぼ当初の研究目標を達成した。一方で、抗アミロイド療法は予防的な介入となることが期待されており、本研究が提示した POC (proof of concept) を具体的に実現する手段には極めて高い安全性が要求されるため、その実現性は今のところ見えていない。アミロイドからタウ病変への変化抑制が今後の治療戦略の大きな方向性の 1 つと考えられ、そのための研究材料となるモデル動物を本研究によって整備できた点も評価できる。今後は、それらを活用した成果の展開に期待したい。総じて研究レベルは高く、世界をリードする内容である。