

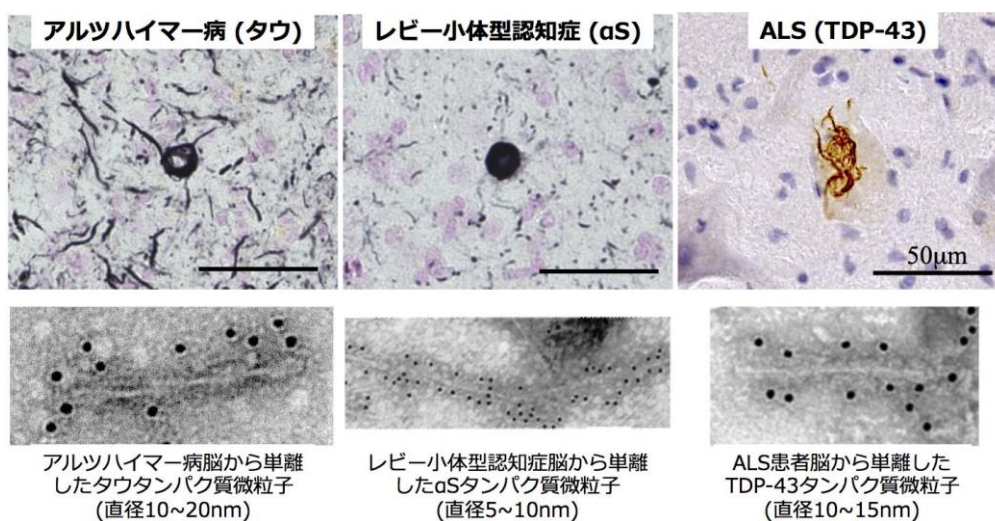
長谷川 成人

(公財) 東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野  
分野長・プロジェクトリーダー

神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構

## § 1. 研究成果の概要

アルツハイマー病 (AD) などの多くの認知症や、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のような神経難病には、脳や脊髄の神経細胞やグリア細胞内に特徴的な異常タンパク質の病変が認められ、それが神経を変性させる病気の原因と考えられています。その病変分布は病気の症状と関係し、脳内の病変の広がりには認知症の程度と密接に関係していることがわかっています。異常タンパク質は電子顕微鏡で観察すると、直径が 5~20nm 程度の特異な形をした線維であり、簡単には分解されないクロスβ構造とよばれる構造をとっています。近年、これらの線維化したタンパク質が、タンパク質性感染因子「プリオン」と基本的に同じ性質を持ち、同種のタンパク質を自身と同じ異常型に変換することで増殖すること、またそれが一つの細胞にとどまらず他の細胞に伝播して広がることで同じ病変が拡大していくことが提唱されています。



私達は、この細胞内の異常タンパク質を微粒子として捉え、その形成と放出、取り込みの機構を探ることで病気の進行機序の解明と治療法の開発につなげたいと考えています。本来は神経細胞やグリア細胞において様々な役割を果たすタンパク質が ① どのように凝集してタンパク質微粒子を形成するのか、② その微粒子がどのような構造をとったときに病原性を獲得するのか、また ③ 細胞からどのように放出されるのか、さらには ④ 細胞外に放出された微粒子はどのように再び細胞に取り込まれ、病原性を発揮するのかなどの疑問に取り組みます。本研究により、神経変性疾患の病態進行を再現する動物モデルが整備され、その評価系が確立されれば、早期診断マーカーや病気の進行遅延、治療のための薬剤開発などに有用な創薬基盤が構築できると期待されます。今年度は本研究の研究体制を構築すると共に、研究の基盤となる細胞モデル、動物モデルの構築や整備と、その解析方法等の情報の共有を代表研究者と分担研究者間で行いました。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 長谷川グループ

① 研究代表者: 長谷川 成人

(東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野 分野長・プロジェクトリーダー)

② 研究項目

- ・ 神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構

### (2) 吉田グループ

① 主たる共同研究者: 吉田 雪子

(東京都医学総合研究所生体分子先端研究分野 主席研究員)

② 研究項目

- ・ 病原性タンパク質微粒子の品質管理不全と放出型への転換機構

### (3) 山田グループ

① 主たる共同研究者: 山田 薫 (東京大学大学院医学系研究科 助教)

② 研究項目

- ・ In vivo におけるタンパク質微粒子検出系の構築