

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第57回会合

# 「アルツハイマー病の分子細胞病態解明から 創薬研究」

**講 師** 富田 泰輔 (とみた たいすけ)

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授

**日 時** 2024年2月21日(水) 18:00~20:15

**場 所** 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会: 6階 千里ルームA (WEB配信併用) ~19:15

懇親会: 5階 Port 5 ~20:15

**参加費** 講演会、懇親会とも無料

**定 員** 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方(申込締切り2月16日)のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp>

\*オンデマンド配信は予定していません。

## コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

**主催:** 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: [otk-2023@senri-life.or.jp](mailto:otk-2023@senri-life.or.jp) Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

## 【要旨】

### 「アルツハイマー病の分子細胞病態解明から創薬研究」

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授  
富田 泰輔

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  $\beta$  ( $A\beta$ ) 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。早期発症型家族性 AD に連鎖する遺伝子変異はほぼ全て  $A\beta$  産生や凝集性を亢進させる。また  $A\beta$  産生を低下させる遺伝子バリエーションが認知機能が保たれている超高齢者において同定された。そして凝集  $A\beta$  を認識する抗  $A\beta$  抗体 Aducanumab や Lecanemab の治験において認知機能低下の抑制効果が認められ、これらの抗体がアルツハイマー病治療薬として承認された。一方、タウ遺伝子変異が家族性前頭側頭葉変性症に連鎖する遺伝子変異が同定され、タウの異常が神経変性に直接関わっていることも明らかとなった。これらの研究から、脳内  $A\beta$  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、 $A\beta$  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。

一方、イメージングを用いた大規模観察研究の結果から、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  $A\beta$  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  $A\beta$  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った。興味深いことに、蓄積タンパクの種類に応じて異なる炎症応答性を示すグリア細胞群の存在や、ミクログリアが  $A\beta$  病態とタウ病態の病的連関に関わることが示唆されている。また抗  $A\beta$  抗体医薬品の作用機序としてミクログリアによる貪食促進作用が示されており、脳内炎症の理解と、炎症応答性細胞病態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。我々は最近、光で活性化される低分子化合物を利用した「光認知症療法」の開発に成功し、臨床応用に向けて研究を進めている。本講演では AD の病態・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。

## 【文献】

1. Tomita T, et al: The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid  $\beta$  protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:2025-2030, 1997.
2. Takasugi N, et al: The role of presenilin cofactors in the  $\gamma$ -secretase complex. *Nature* 422:438-441, 2003.
3. Nakamura A, et al: High performance plasma A $\beta$ -amyloid biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554:249-254, 2018
4. Ni J, et al: Near-infrared photoactivatable oxygenation catalysts of amyloid protein. *Chem* 4:807-820, 2018
5. Suzuki T, et al: Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation. *Chem Comm* 55: 6165-6168, 2019
6. Nagashima N, et al: Catalytic photooxygenation reduces brain A $\beta$  *in vivo*. *Sci Adv* 7(13): eabc9750, 2021
7. Ozawa S, et al: Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces A $\beta$  levels in the brains of Alzheimer disease model mice. *Brain* 144(6):1884-1897, 2021
8. Matsuzaki M, et al: ADAMTS4 is involved in the production of the Alzheimer disease amyloid biomarker APP669-711. *Mol Psychiatry* 28(4):1802-1812, 2023
9. Iguchi A, et al: INPP5D modulates TREM2 loss-of-function phenotypes in a  $\beta$ -amyloidosis mouse model. *iScience* 26(4):106375, 2023
10. Nakamura R, et al: Photo-oxygenation of histidine residue inhibits  $\alpha$ -synuclein aggregation. *FASEB J* 37(12):e23311, 2023.

## 【略歴】

1995年3月 東京大学薬学部 卒業  
1997年6月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 中退  
1997年7月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 助手  
2000年6月 東京大学 博士（薬学）取得  
2003年5月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 講師  
2004年4月—2005年8月 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6月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 准教授  
2014年4月 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 教授  
現在に至る

### 主な受賞歴

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  
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  
2021年 JB論文賞  
2022年 「第35回独創性を拓く 先端技術大賞」社会人部門特別賞

### 学会役員など

理事（日本認知症学会、日本生化学会、レギュラトリーサイエンス学会）  
監事（日本神経科学会）  
評議員・代議員（日本薬学会、日本病態プロテアーゼ学会）