

【目的】超高齢化社会における認知症患者の急増が深刻な社会問題となっている。認知症の原因で最も多いのがアルツハイマー病であるが、その根本的な病態の解明や治療法の開発には至っていない。アルツハイマー病では変性タウ蛋白の神経細胞内凝集体が脳内に出現し、時間の経過とともに一定の順序で脳内を徐々に広がっていく（下図）。脳内での進展過程は神経線維の連絡に沿った領域を順序良く進むことから、変性タウ蛋白が神経細胞間を伝播するというタウ伝播仮説が近年提唱されている。本研究ではアルツハイマー病の病態進行の基盤となっているタウ伝播の機序を明らかにし、アルツハイマー病新規治療法の開発のための基盤的研究を行うことを目的とした。

【方法】本研究は以下の3項目に分けて行った。1. 変性タウ蛋白の細胞間伝播能を評価するためのハイスループットスクリーニング系の構築。2. タウ関連髄液バイオマーカー探索のためのプレクリニカルモデルの開発。3. モデルマウスを用いた糖尿病がタウ伝播に与える影響の解析。

【結果】タウ伝播活性を *in vitro* で評価するためのアッセイ系の最適化を行い、コンパウンドライブラリーを用いてタウ伝播阻害因子の探索を開始した。また、覚醒・自由行動下でのマウス脳脊髄液持続回収系を確立した。この系は脳内タウ病理の進展をモニターするための髄液マーカーの開発に非常に有用であると考えられる。糖尿病とタウ病理に関するモデルマウスを用いた解析では、高脂肪食負荷による耐糖能異常はタウ Tg マウスの行動障害を促進することが示された。

アルツハイマー病におけるタウ脳内伝播と治療法の開発

