

**【目的】** 認知症の社会的対策は急務である。アルツハイマー病 (AD) は認知症の半数以上を占めるが、その原因は十分には分かっていない。疾患の原因とされているアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) とタウは、加齢に伴いそれぞれ独立して脳内に蓄積する。特に  $A\beta$  (老人斑) が蓄積した場合を老人斑優位型 (Pathological Aging : PA)、タウ (神経原線維変化) が蓄積した場合を原発性加齢性タウオパシー (Primary age-related tauopathy : PART) と称す。それぞれの機序を捉えることが、AD のみならず高齢者の認知機能障害を理解する上で重要であり、病態、病因に根ざした創薬開発が可能となる。我々は、タウと  $A\beta$  の蓄積の各々の領域特異性に着目し、剖検脳を用いて、脳内の  $A\beta$  と、 $A\beta$  の代謝もしくは神経変性に関係する分子の領域分布を比較し、 $A\beta$  蓄積がもたらす結果のみならず、 $A\beta$  蓄積の原因を理解する上で重要な手がかりを検討してきた。我々はこれまで主に  $A\beta$  に着目してきたが、本研究では、さらにタウに着目、研究する。

**【方法】** タウ解析のために、新たに PART の剖検脳も解析対象にするとともに、タウの蓄積が病態初期から認められる、もしくは病態後期まで認められにくいとされる領域を新たに追加する。 $A\beta$  とタウおよびタウの代謝に関与すると考えられる分子、シナプスや炎症などの神経変性に関係する分子の発現量を、ELISA 測定系を中心に定量し、発現量の病態間の比較のみならず、各分子の領域分布を比較することでタウの蓄積が神経変性にどう影響を与えるかとともに、何故タウが蓄積するのか、分子的な理解の手がかりを得ることを目的とする。また公共データベースの解析や我々の網羅的遺伝子発現解析などのオミクス解析により、タウの蓄積と時間的、空間的に相関する新規分子の同定も進める。

**【結果】** 本研究での結果を簡潔に記載する。本研究を行うために、1. タウやタウの代謝に関与する分子の ELISA の開発、導入、2. 剖検脳の入手、3. 公共データベースの活用による、タウの領域分布と相関する分子の同定、4. 同定した分子の蛋白質レベルでの検証、をすすめた。1. については、様々なエピトープの抗体を組み合わせ、AD 患者脳で反応性が高く神経病理ステージともよく相関する ELISA を構築することができた。またタウの代謝に関与することが想定される複数の候補分子の ELISA を、その妥当性を確認しつつ導入できた。2. 剖検脳の入手は、領域数が多いため、当初の計画通りではないが、10 例以上入手できた。3. 公共データベースの遺伝子網羅発現データと我々のデータを比較することで、タウの代謝、蓄積に関与しうる遺伝子群を同定した。4. 3 で同定した遺伝子をさらにタンパク質レベルで検証した。中でも遺伝子 Y については、AD 患者脳内で増加することが確認された。以上、タウの蓄積機序を解析するのに必要な新規知見をいくつか得た。この成果を学術誌などで喧伝しつつ、さらなる病態解明を目指したい。

公共データベースを利用したタウの蓄積に関与する可能性がある遺伝子の絞り込み

