

【学会報告】

ADPD 2017

木村 展之

国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室

3月29日から4月2日にかけて、2年に一度開催される国際アルツハイマー病・パーキンソン病学会 (ADPD) がオーストリアの首都ウィーンで開催されました。私は2005年の大会から同学会に参加しているのですが、回を重ねるごとに参加者数が増加し続けており、今回も3000人を超える研究者が世界中から集いました。臨床系の研究発表はもちろん行われますが、どちらかと言えば基礎研究者が多数参加する (即ち基礎研究の発表が多い) 学会ですので、アルツハイマー病の基礎研究をしている人間にとっては重要な学会の1つです。

以下、今学会における興味深い報告をいくつか紹介させていただきます。

やはり今回、ひととき大きな注目を集めていたのは神経原線維変化の原因蛋白である Tau に関する研究発表だったように感じられます。プレナリーレクチャーで 사용되는大会場でシンポジウムセッションが行われたことから、注目度の大きさが見て取れると思います。Diamond (Univ. Texas) らのグループは、アルツハイマー病のみならず様々なタウオパチー (Tau 病理を主体とする神経変性疾患の総称) に由来する Tau 凝集体をマウス脳組織に注入したところ、凝集体によって脳内における伝搬様式も異なるのみならず、脳の注入部位によっても Tau 病理が定着するところとそうではないところがあるという報告をしていました。私個人は、Tau 凝集体の伝搬云々よりもむしろ、注入された Tau 凝集体が定着する脳領域と定着しない脳領域の違いに大きな興味を抱きました。私を含む基礎研究者は概して、脳神経系があたかも1種類の神経細胞で構成されているかのような錯覚に陥りがちですが、脳領域によって神経細胞の“質”は明らかに違うわけですから、領域ごとにおける神経細胞やグリア細胞の性質や機能的特徴をもっと明らかにすることが必要なかもしれないと深く反省しつつ、発表を聞いておりました。Columbia Univ. の Duff らは、アルツハイマー病患者の神経細胞においてプロテアソームの分解機能が低下していることに着目し、ポストシナプスにおけるプロテアソームの分解機能を賦活化することで、プレシナプスから伝搬してきた Tau 病理の拡大を食い止めることができるのではないかとという治療戦略に基づいた発表を行っておりました。G 蛋白質共役受容体に結合する PACAP という物質を rTg4510 という遺伝子改変マウスに投与すると、cAMP-PKA シグナルを介してポストシナプスにおけるプロテアソームの

活性化が促され、ポストシナプスにおける Tau レベルが綺麗に減少しておりました。ただ、1つ疑問に思ったのは、凝集した Tau が果たしてプロテアソームのポアを通過できるのかという点です。発表中のスライドでも、westernblot で示された Tau のバンドは全長モノマーの位置でしたので、おそらく凝集体ではなくモノマーの分解を亢進させることで、新たな凝集体の形成を阻害しているのかなという印象を受けました。とはいえ、細胞が本来有する分解機能を賦活化して病態進行を抑制するという戦略自体は、極めて理論的かつ現実的ではないかと思えます。また、Society for Neuroscience 2016 の報告期でも紹介した Mandelkow (DZNE, Germany) のグループは、前回同様、樹状突起でも Tau が存在していることを改めて紹介し、FISH 法を用いた解析によって、全体の約 10% 程度の Tau が樹状突起に局在していることを報告しておりました。

一方、これまでのアルツハイマー病研究における花形であった B アミロイド蛋白 (A β) に関する研究発表は非常にトーンダウンしており、過去に発表された内容の焼き直しといった感がぬぐえない状況でした。失敗した数多くの臨床試験データから都合の良い結果だけを抽出し、自分たちの仮説が間違っていないということを力説されている姿をみると、同じ基礎研究者として少し悲しくなりました。また、近年の遺伝子関連解析で新たに発見された TREM2 に関するセッションも多数の参加者が集まっていたようですが、こちらは逆にアルツハイマー病を治療するという本来の目的から外れて、あくまでも TREM2 という因子に関する分子生物学的実験成果のオンパレードになっており、1990年代後半から2000年代初頭にかけての Presenilin フィーバー再現かといったような騒ぎになっていました。

総括しますと、アルツハイマー病の治療・予防法開発に向けた基礎研究は袋小路に入ってしまったかのような状況でした。先述しましたが、どこかで聞いたことのあるような話を再び発表している研究者も多くいたことから、先の見えないトンネルの中で皆必死にさがっているのだと思います。私自身も、もっと本質的な部分でアルツハイマー病の克服に貢献することができるよう、より一層の努力をしたいと強く感じた5日間となりました。

