



**富田 泰輔 准教授**  
Associate Professor Taisuke Tomita

**研究分野：**神経変性・精神疾患に関連する病態生化学

**研究内容：**アルツハイマー病の発症メカニズムと分子病態に基づいた治療薬、そして先制医療薬の開発を目指して、生化学、分子細胞生物学、遺伝学、そしてケミカルバイオロジーを駆使し、アルツハイマー病の鍵となる標的分子の同定と病的機能解明、そして創薬開発につながる研究を行なっています。

1997年 東京大学大学院薬学系研究科 助手  
2000年 東京大学 博士(薬学)取得  
2003年 東京大学大学院薬学系研究科 講師  
2004年 米国ワシントン大学セントルイス校研究員

2006年 東京大学大学院薬学系研究科 助教授(准教授)

## アルツハイマー病の分子病態解明：先制医療の開発に向けて

### アルツハイマー病の発症原因を探る

私達は人類が経験したことのない高齢化社会に突入しています。それに伴い、認知症の患者数が増加し、大きな社会問題として捉えられるようになりました。2012年には世界保健機関（WHO）より、認知症対策を公衆保健優先策にするように世界各国に呼びかけるレポートが公表されています。有効な治療・予防法が確立されなければ2050年には世界で認知症患者数が1億人を超えると予測されており、その対策が急がれています。

アルツハイマー病は認知症の原因疾患として最も頻度が高いものです。病理学的には、脳にアミロイドβというタンパク質が「老人斑」として蓄積することを引き金に、タウと呼ばれるタンパク質が「神経原線維変化」として凝集し、神経細胞が変性、脱落して、脳が萎縮することが示されていました。アミロイドβはAPPとよばれる前駆体タンパク質の一部であり、βおよびγセクレターゼという2つの酵素によって切断を受けてできます。1990年代に世界でごくまれに家族性にアルツハイマー病を発症する家系が存在することが明らかとなり、その遺伝学的研究から、アルツハイマー病の発症を促すAPP遺伝子変異が発見され、アミロイドβの産生量を上昇させたり、凝集性を高めたりすることがわかりました。私たちは別の家族性アルツハイマー病原因遺伝子であるプレセニリンの研究を行い、プレセニリンがγセクレターゼの一部であり、その遺伝子変異はやはり凝集性の高いアミロイドβの産生を増加させることを見出し、アミロイドβがアルツハイマー病の発症に深く関与していることを改めて明確にしました。現在、βおよびγセクレターゼの構造と活性の関係を解明すると同時に、その活性を制御する化合物の同定、新しい活性制御法の開発に取り組んでいます。

### 分子病態の解明から新しい治療法の開発へ

最近になり、アミロイドβの産生量を減少させるようなAPPの遺伝子変異が発見され、産まれた時からアミロイドβの量が少ない人ではアルツハイマー病になりにくいことが示唆されました。その一方でアミロイドβを除去するような化合物や抗体の治験が進められていく過程で、様々な問題点が浮かび上がって来ました。それは発症するかなり前かアミロイドβの蓄積が始まっており、アルツハイマー病と診断された段階では、既に脳の変化が大きく生じていることです。そのため、症状が出る前のできるだけ早い段階で診断を行い、アミロイドβに対する治療を開始することが必要であると認識されるようになりました。すなわち、発症のリスクを分子レベルで正しく理解し、早期診断を行なって介入する「先制医療」の開発が求められています。一方、発症した患者様に対しても、「治療的介入」を行う方法がまだまだ必要です。私たちはアルツハイマー病の分子病態を更に詳細に検討し、先制医療と治療的介入法の開発に向けて、新たな糸口を見出すべく、研究を進めています。

図1 アルツハイマー病の発症過程

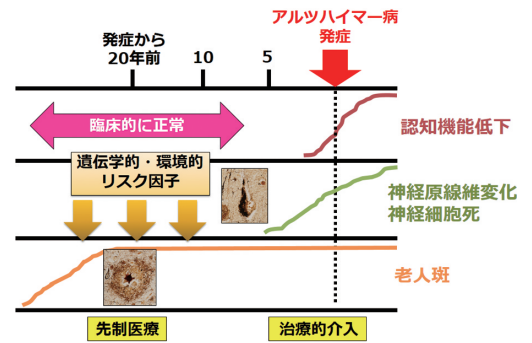


図2 アミロイドβの産生メカニズム

