

アルツハイマー病初期の青斑核ノルアドレナリン神経軸索変性の機序解明とその再生を促す治療標的の同定

代表機関/代表者：国立長寿医療研究センター 飯島 浩一

研究期間：2023～2025年度

研究開発目的

アルツハイマー病では、初期に脳幹や皮質下の神経核が脱落することが知られており、これら神経核の変性は、抑うつなどの周辺症状の表出と関連し、大脳皮質へのタウ病理拡大の起点になる可能性がある。従って、これら神経核の保護は、病態の進行を抑止する治療法の開発につながると期待されている。本研究では、青斑核ノルアドレナリン神経系の変性機序の解明と、治療標的の同定を目指す。

取り組み

ヒト剖検脳を用いて、大脳皮質でのノルアドレナリン神経軸索の長さ、アミロイドβ病理や神経炎症などとの関係を調べる。さらに、青斑核のシングル核解析を行い、老化、ならびにアミロイドβ病理の蓄積に伴う変化を遺伝子レベルで検出し、神経軸索変性の機序を解明するとともに、神経軸索の保護や再生を促す治療標的を同定する。

成果

剖検脳の病理解析から、ノルアドレナリン神経軸索の変性は、アミロイドβが蓄積し始めるプレクリニカル期に既に生じていることを見出した（論文準備中）。また、アルツハイマー病プレクリニカル期のバイオマーカーであるリン酸化タウが、軸索変性など、どの脳病態を反映しているのかを明らかにした（論文投稿中）。さらに、青斑核のシングル核解析から、ノルアドレナリン神経細胞で発現変動する遺伝子群を明らかにし、神経軸索の保護や再生を促す治療標的を同定した。

今後の展開

本研究から、アルツハイマー病の進行や臨床症状の表出に関わる青斑核ノルアドレナリン神経の軸索変性の機序の一端が明らかとなり、軸索の保護や再生を促す治療標的を同定できると考えている。これら標的分子に対する薬剤等について、軸索変性への抑制効果を、患者由来iPS細胞や動物モデルを用いて検証していく。

