

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	島田 斉
研究機関名	新潟大学
所属部署名	脳研究所 統合脳機能研究センター 臨床機能脳神経学分野
役職名	教授
研究課題名	脳老化可視化技術の開発と脳機能リザーブ本態の解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

加齢は認知症の最大のリスク要因であるが、その理由は不明な点が多い。最近、加齢に伴ってライソゾームの膜貫通蛋白である Transmembrane protein 106B (TMEM106B) の凝集体が脳内に蓄積することが報告された。TMEM106B はその多型が多様な神経変性疾患の発症や病像に関連すること、リソソームの機能不全が、タンパク分解機能の低下からさまざまな神経変性疾患の発症リスクとなることを踏まえると、TMEM106B 凝集体は加齢によるリソソーム機能の低下を反映する所見と考えられる。このことから、TMEM106B 凝集体を生体内で定量的に可視化することが出来れば、個体レベルで脳領域ごとの「リソソーム機能低下」＝「脳老化」を反映する客観的指標となると期待される。本研究では、TMEM106B 凝集体可視化技術を開発し、加齢と脳内異常蛋白蓄積との関連を明らかにする。本研究により脳加齢の客観的評価法が確立し、新規認知症予防戦略立案に資する成果が期待される。

我々は 2023 年度に、チオフラビンやアミロイド β PET リガンド、タウ PET リガンドなどの、 β シート構造に結合親和性を有する複数の化合物をリード化合物として選定し、これの構造式を改変することで、TMEM106B 凝集体リガンドの候補となり得る十数種類を超える誘導体の合成に成功した。同時に、ブレインバンクが有する多数のヒト死後脳サンプルの中から、前臨床評価で用いるのに適してヒト死後脳サンプルを見出すことにも成功し、これを用いた候補化合物の結合試験による結合親和性ならびに選択性評価も開始することができた。並行して健常者の加齢を反映するバイオマーカーを探索するためのヒト画像データならびに体液サンプルの収集を行った。

ヒト死後脳を用いた前臨床評価においては、すでに TMEM106B 凝集体に結合親和性を認める化合物、認めない化合物をそれぞれ見出すことが出来た。