

認知症における微小管重合調節異常と薬剤探索

うちだ たかふみ  
内田 隆史

（東北大学・大学院農学研究科・教授）

【研究の概要等】

長寿大国である日本ではアルツハイマー病などの認知症の患者は増加しているが、認知症に対する有効な予防法や治療法はない。我々は、プロリン異性化酵素Pin1-ノックアウトマウスを作成して、Pin1がタウの過剰リン酸化や変性を抑制し、微小管重合促進能を回復させることを見出した。本プロジェクトのゴールは、微小管の安定化を調節するタンパク質を見出し、認知症との関連を明らかにすることと、それらタンパク質の活性を制御する薬剤を天然物資源から発見し、認知症治療薬を開発することである。

【当該研究から期待される成果】

微小管の重合や、微小管上を動くモータータンパク質の運動を調節するタンパク質を発見し、これらのタンパク質の機能を明らかにする。これら調節タンパク質の機能を明らかにするために、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製している。これらのマウスを利用して認知症の発症機構について研究する。調節タンパク質の活性を制御する天然化合物が発見できれば、新奇認知症治療薬剤となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Takahashi K, Uchida C, Shin RW, Shimazaki, K and Uchida T.\* (2008) Prolyl isomerase Pin1: New findings on post-translational modifications and physiological substrates in cancer, Alzheimer's disease and asthma, *Cell and Mol Life Sci.* 65, 359-375.
2. 内田隆史\*、 Joerg Fanghaenel、 内田千代子、 Linnaea Ostroff (2005) 加齢疾患を抑制するプロリン異性化酵素Pin1 タンパク核酸酵素、Vol50, No.11, 1413-1419. 共立出版

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

80,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/enzyme/index-j.html>