

研究課題 (テーマ)		アルツハイマー病予防・治療を目指した脳におけるビタミンDの作用機序解明	
研究者	所属学科等	職	氏 名
代表者	医薬品工学科	准教授	安田佳織
分担者	医薬品工学科	特別研究教授	榊 利之
研究結果の概要			
アルツハイマー病 (AD) などの認知症は難治性の神経変性疾患であり、患者は年々増加している。近年、AD の治療薬として、脳内の原因物質であるアミロイド β (Aβ) を減少させる抗体医薬レカネマブが国内で承認された。しかし、病態の進行を完全に止めることはできず、その治療効果は限定的であるのが現状である。このことから、疾患の原因物質を減少させるだけでは不十分であり、予防的なアプローチや、破綻した神経回路の修復を目指す治療法が求められている。これまでに、血中ビタミンD濃度が高いほどADの罹患率が低いことを示す複数の報告や、また、生薬であるジオスゲニンがビタミンD膜型受容体 (MARRS) を介して神経回路を修復し、ADモデルマウスの記憶障害を改善するとの報告 (<i>Sci Rep</i> (2013) 3,3395、他) がある。ビタミンDは、核内受容体であるビタミンD受容体 (VDR) を介した生理作用が広く知られているが、上述したMARRSも活性型ビタミンDと高い結合能を示すことが報告されており (<i>Sci Rep</i> (2016) 6, 37957)、MARRSを介した神経回路修復効果の可能性も考えられる。本研究では、MARRSおよびVDR両経路を通じたビタミンDやその誘導体の脳内作用機序を明らかにすることを目的とした。 まず、^{18}F 標識したビタミンD誘導体を用いて脳への移行性を調べたところ、投与したビタミンD誘導体が脳内に移行することが確認された。これは、将来的に有望な化合物を選定する上で、脳内移行性を持つ誘導体の開発が可能であることを示す重要な知見である。 次に、異なる構造を持つ複数のビタミンD誘導体について、VDRおよびMARRSに対する親和性が高い化合物を選抜するため、評価系の構築を行った。VDRについては、リガンド結合領域の両端に分割型ルシフェラーゼを挿入したキメラタンパク質を用いた発光ベースの結合能評価系を構築した。取得した系を利用し、高いVDR結合能を持つ誘導体を複数同定することができた。MARRSについては現在評価系を構築中であり、今後、初代培養細胞や細胞株を用いて、MARRSの過剰発現またはノックダウン時の細胞応答についても調べていく予定である。 さらに、活性型ビタミンDおよびVDRの脳における役割を明らかにするため、当研究室で作出した複数の遺伝子改変ラットから脳組織を採取し、RNA-seq解析による網羅的な遺伝子発現比較を進めている。			
今後の展開			
現在構築中のMARRS評価系を完成させ、VDRおよびMARRSのそれぞれに親和性の高い誘導体を選抜するとともに、それらの神経保護・修復効果を確認する。また、RNA-seq解析により脳内の新規標的分子の同定を進める。これらの知見を基に、ビタミンD誘導体によるAD予防・治療への応用を目指していく。			