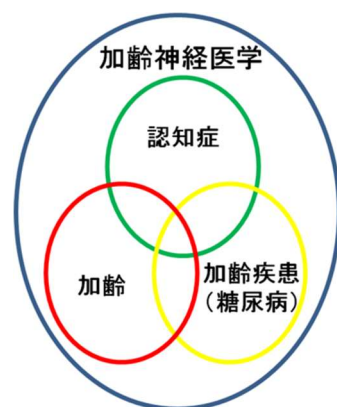


講座名（専門科目名）	加齢神経医学	教授氏名	里 直行
学生への指導方針	問題のを見つけ方、解き方からともに一緒に考えます。		
学生に対する要望	自律性および協調性		
問 合 せ 先	(Tel) 0562-46-2311 (代表) (内線 6331) (Email) nsato@ncgg.go.jp	担 当 者	里 直行
その他出願にあたっての注意事項等	国立長寿医療研究所の所在地は愛知県大府市(名古屋郊外)です。		

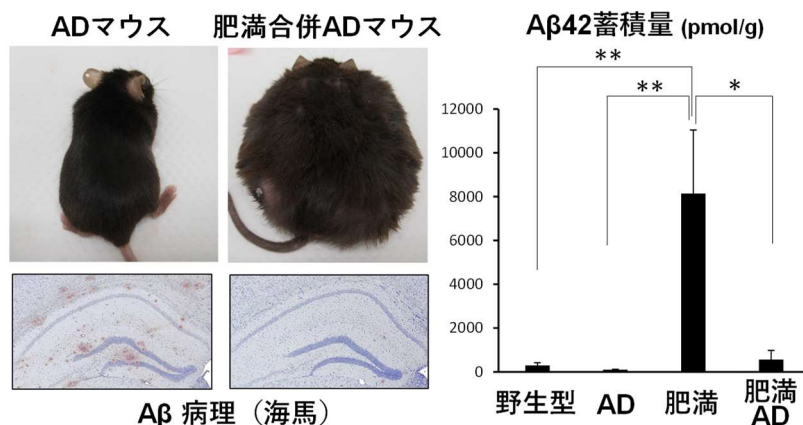
(以下教室紹介)

21世紀を迎え、超高齢化へと進んでいる現代社会において、認知症を中心とする加齢神経医学の構築が国際的な課題となっています。アルツハイマー病(AD)に対する治療薬は長年にわたる基礎および臨床研究が実を結び、抗 β アミロイド($A\beta$)抗体療法が臨床使用開始になり、新たな時代に入りました。しかし、認知症に対してはそれだけでは十分ではありません。さらなる診断・治療法の開発は急務であり、その為には加齢および加齢疾患の観点からの認知症の分子基盤の把握、すなわち加齢神経医学は重要な学問領域であります。



国立長寿医療研究センターは国民の高齢期の保健・医療の向上を図る加齢医学の観点から、認知症・サルコペニアなどの老年病に係わる国の研究業務全般を担う我が国唯一の国立の研究機関です。認知症先進医療開発センターを設け、大学、研究機関と連携し、わが国および世界の認知症研究領域で活躍する人材の育成を目指しております。当研究部ではADに関して加齢神経医学の観点から① $A\beta$ の病的意義・代謝の解明、および②後天的な危険因子によるADの修飾作用の解明など一貫してADの病態解明を行っています。特に後天的な危険因子による認知症促進機構に関する研究として糖尿病合併ADモデルマウスを作出することに成功し、認知機能低下、脳萎縮および神経変性とともに近年では寿命低下を見出し報告しています(Takeda et al. Proc Nat Acad Sci, USA, 13, 107, 7036-41, 2010., Shinohara et al. FASEB J, 34, 2425-2435, 2020)。このマウスでは老人斑は増加しないことから、ADの神経変性は $A\beta$ に加え他の危険因子(以後「Factor X」と記します。)の関与が示唆されます。最近では

「認知症における肥満パラドックス」という現象について臨床データの解析から報告し、世界から注目されています(Shinohara et al. JNNP, 94, 670-680 2023)。この結果は、肥満は $A\beta$ の蓄積を抑えることで認知症発症を抑えるというのですが、動物モデルでもこの現象が再現できることを確認しており、現在そのメカ



ニズムについての研究を行っております。

今後、 $A\beta$ やタウを踏まえながら、これらの分子に加え新しい次世代認知症薬の標的分子を同定したいと考えます。そのため、①糖尿病による認知症促進の鍵分子 Factor X の解明、②老人斑と神経原線維変化を繋ぐ因子の解明、③ $A\beta$ と神経変性を加齢により繋ぐ因子の解明の3つの戦略で標的候補分子を同定します。これらの研究は次世代認知症薬の標的分子の同定だけに留まらず、ADの病態そのものの本質的な解明に寄与できると考えています。この分野で世界をリードするエキスパートであるスタッフとともに「認知症の創薬」を目指して頑張りましょう。是非、見学ください。

1. Takeda S, Shinohara M, Sato N, et al. Diabetes accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and $A\beta$ deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 13, 107, 7036-41, 2010.
2. Shinohara M, Sato N. et al. Increased levels of $A\beta_{42}$ decrease the lifespan of ob/ob mice with dysregulation of microglia and astrocytes. **The FASEB Journal** 34(2):2425-2435. 2020
3. Shinohara M, Sato N, et al. APOE genotypes modify the obesity paradox in dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry** 94(9):670-680. 2023