

IgLON5 を標的としたアルツハイマー病の治療戦略

伊東大介

慶應義塾大学医学部 神経内科

【研究の背景】

これまで β アミロイドを標的とするアルツハイマー病 (AD) 治験のほとんどで有効性を示せていない現状で、もうひとつの病理学指標であるタウ蛋白に対する治療戦略の重要性は疑う余地はない。近年、認知機能、運動障害を伴う脳症で細胞接着分子 IgLON5 に対する自己抗体が同定され新しい疾患概念 (抗 IgLON5 抗体脳症) が確立した^{1, 2)}。本疾患は視床下部や脳幹にタウ蓄積を認めることから IgLON5 に対する自己免疫がタウ凝集を誘導していると考えられている³⁾。本研究では、IgLO5 ノックアウト (KO) マウスを作成し、IgLO5 とタウ蓄積の関連を明らかにしタウ凝集阻害の治療戦略確立を目指す。

【目 的】

本研究では、新規神経変性モデルマウスとして IgLON5 KO マウスを作製 (図) し、抗 IgLON5 の機能異常とタウ蓄積の分子メカニズムを明らかにしタウ凝集阻害の治療戦略確立を目指す。

【方 法】

ゲノム編集により IgLON5 KO マウスを作成する (図 A)。計画繁殖後、KO マウスに対しては、海馬、視床下部の神経細胞死、不溶性タウの蓄積を組織学的、生化学的に解析する。さらに P301S tau tg マウスとの交配において海馬でのタウ蓄積の出現、神経細胞死、不溶性タウを評価する。運動解析としては、Rota-rod、hanging wire test にて検討する。認知機能の解析として不安様行動 (open field)、空間作業記憶 (Y maze)、文脈記憶 (Trace fear conditioning test)、社交性の障害 (3 chambers test) を検討し認知症の表現型解析を定量化する。

【結 果】

IgLON5 KO マウスは、ゲノム編集を用いて確立 (図 B) しており、計画繁殖を行った。すでに、KO、野生型マウス各 60 匹を得ており、生化学的サンプリングをすすめている。繁殖過程において IgLON5 KO マウスの出生率や交配率に低下は認められず、生育の有意な差異も認められていない。また、通常の飼育下では、あきらかな行動異常も観察されていない。

組織学的解析を進めており、大脳—小脳における凍結切片では、野生型マウスと形態学的、組織学的な有意な違いは認めなかった。

また、トランスクリプトームレベルの違いを明らかにするため大脳皮質、海馬、中脳、橋より RNA を抽出して RNA-Seq 解析を進めている。

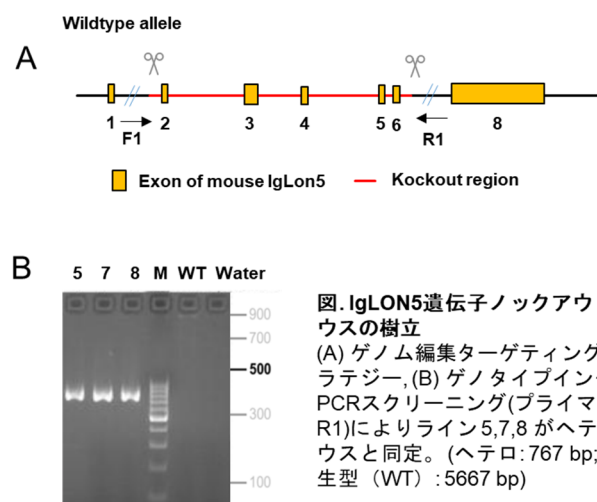


図. IgLON5遺伝子ノックアウトマウスの樹立
(A) ゲノム編集ターゲティングストラテジー、(B) ゲノタイプイング PCRスクリーニング (プライマーF1, R1)によりライン5,7,8がヘテロマウスと同定。(ヘテロ:767 bp; 野生型 (WT):5667 bp)

【考 察】

現時点では、IgLON5 欠損による明らかな表現型は観察されていない。すなわち、発生、生育、繁殖過程では IgLON5 は必須ではない可能性が示唆される。今後、詳細な運動解析、P301S tau tg マウスとの交配による表現型の変化を解析する。また、抗 IgLON5 抗体脳症の最も特徴的な症状である睡眠障害の解析を国際統合睡眠医科学研究機構との共同研究により睡眠覚醒状態解析を進めている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在、症状が顕在化した AD ではタウ病変こそが真の治療ターゲットと考えられているがタウ凝集の知見は限られ、薬剤開発は大きく立ち遅れている。抗 IgLON5 抗体脳症は、AD と同じ神経原線維変化が確認されており、神経変性と自己免疫をつなぐ新規疾患(タウオパチー)概念である。細胞内に蓄積するタウに対する創薬では、薬剤の細胞内到達が低いことが障壁となっていた。一方、細胞表面蛋白である IgLON5 は、全く新しい AD 創薬のターゲットとなりうる。しかし、その生理機能や病態機構はほとんど検討されていない。IgLON5 KO マウスは、ゲノム編集を用いてすでに確立しており、IgLON5 の機能異常がタウ凝集のトリガーとなることを個体レベルで証明できるとともに、自己免疫という新しい観点からの神経変性疾患モデルが樹立でき新規治療戦略の確立への応用が期待できる。

【参考・引用文献】

1. Della Marca G, Iorio R, Losurdo A, Mirabella M, Frisullo G. Sleep disorder associated with antibodies to IgLON5: parasomnia or agrypnia? *Lancet Neurol* **13**, 864 (2014).
2. Sabater L, *et al.* A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* **13**, 575-586 (2014).
3. Gelpi E, *et al.* Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol* **132**, 531-543 (2016).