

加齢変容をもたらすアルツハイマー病分子病態の解明

中野将希

滋賀医科大学神経難病研究センター 基礎研究ユニット神経遺伝学部門

【研究の背景】

アルツハイマー病(AD)の分子病態であるアミロイドβ(Aβ)を初めて標的とした抗体治療薬が有効性を示し注目されているが、症状進行への効果は限定的であり、より上流の段階で脳Aβ蓄積自体を制御する新たな戦略が求められている。特に、ADの大半を占める孤発性症例においては、非遺伝的要因や老化に伴うリスク増大の分子メカニズムに関する知見が乏しい。臓器としての脳は循環因子などを介して全身臓器とクロストークする可能性があり、この臓器間コミュニケーションに着目することで、新たなAD発症機構の理解が期待される。

【目的】

本研究の目的は、「個体老化に伴って進む脳Aβ蓄積に寄与する全身循環因子と脳内分子を同定し、それらの機能解析を通じてAβ蓄積に対する予防的治療の開発に繋げること」である。

【方法】

Aβ前駆体タンパク質(APP)遺伝子のヒト化と変異導入のみで脳Aβ蓄積を引き起こすAPP-ノックイン(KI)ADモデルマウス¹⁾と、若齢または老齢の野生型マウスとの間で、循環系を共有させる並体結合²⁾を行なった。脳Aβ蓄積に対して抑制的または促進的に作用する脳内分子と全身性循環因子をRNA-seq解析とプロテオーム解析から絞り込みを進めた。脳内分子についてはその遺伝子改変マウスを作出し機能解析を実施した。

【結果】

APP-KIマウスでは、若齢マウスとの並体結合により大脳皮質や海馬でのAβ蓄積が抑制される一方、老齢マウスとの結合では促進された。並体結合したAPP-KIマウス大脳皮質と海馬を含む領域においてRNA-seq解析を行い、脳Aβ蓄積量と有意に正または負の相関を示す脳内分子を20個に、さらにreal-time PCRによる再検証により10脳内分子に絞り込んだ。これら10分子について、APP-KIマウスをバックグラウンドにしたトランスジェニックマウスを作出し、免疫染色による脳Aβ蓄積への影響を評価した結果、少なくとも5分子が関与することが明らかとなった。中でも、最も解析が進んだ脳内分子Qについては、新たに作出したノックアウトマウスでも脳Aβ蓄積への効果が認められた。さらに脳マイクロダイアリスシステム³⁾とAβ産生阻害剤を併用した解析により、分子QはAβのクリアランスに関与することが示唆された。免疫染色により、脳内分子Qはアストロサイトに局在することが明らかとなり、アストロサイトにおけるAβ除去機構に寄与していることが示された。一方、全身循環因子の同定に向けては、並体結合したAPP-KIマウスの血清サンプルからプロテオーム解析を実施中である。

【考 察】

今後、血清プロテオーム解析の結果を詳細に解析し、並体結合した APP-KI マウスにおける大脳 A β 蓄積と正に相関または負に相関する全身循環因子を絞り込む予定である。脳 A β 蓄積を制御する脳内分子を5分子同定することができ、全てにおいて新規機能として有望である。脳内分子 Q についてはノックアウトマウスを用いた解析を継続し、加えて脳 A β に影響が認められた他の 4 脳内分子についても機能解析を進め、A β 蓄積制御の分子基盤の解明と、それに基づいた予防的治療戦略の確立を目指す。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で同定された脳内分子および循環因子は AD における A β 蓄積制御の新たな治療標的となる可能性がある。これにより、発症予防や早期介入を目指した臨床応用への展開が期待される。

【参考・引用文献】

- (1) Saito T, Matsuba Y, Mihira N, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014;17(5):661-663.
- (2) Scudellari M. Ageing research: Blood to blood. *Nature*. 2015;517(7535):426-429.
- (3) Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, et al. Extracellular Release of ILE1/FAM3C and Amyloid- β Is Associated with the Activation of Distinct Synapse Subpopulations. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):159-174.