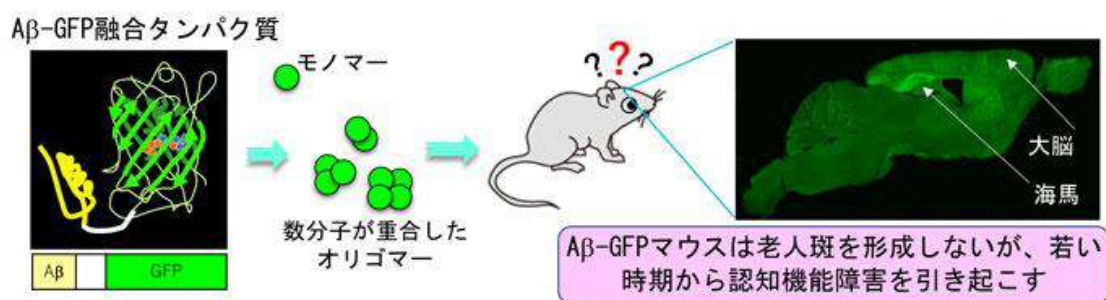


アルツハイマー病発症初期の病態を示す新たなモデルマウスを開発

産業技術総合研究所（以下「産総研」という）は、植草学園、順天堂大学と、アルツハイマー病（AD）の原因因子の一つであるアミロイドβタンパク質（Aβ）のオリゴマーのみを神経細胞内に発現し、発症初期の病態を示す新規 AD モデルマウスを開発した。

AD は Aβ が凝集し、老人斑となって脳の神経細胞周囲に蓄積することが発症の引き金であると考えられてきた。しかし最近、老人斑ができる以前から神経機能障害が始まり、これを引き起こすのは、少数の Aβ 分子が重合した Aβ オリゴマーであることが多数報告されている。

産総研はこれまでに Aβ と緑色蛍光タンパク質の GFP（Green Fluorescent Protein）を融合させると細胞内で 3 量体前後のオリゴマーを形成することを見出していた。今回、このタンパク質を発現し神経細胞内に蓄積する AD モデルマウスを開発した。このマウスは、AD 発症初期に見られるオリゴマーの毒性による神経機能障害を示した。このマウスを用いることで、AD の発症原因の解析や予防、初期の段階で病気の進行を抑える創薬候補物質の開発への貢献が期待される。なお、この成果の詳細は、2019 年 11 月 22 日に *Scientific Reports* 誌（電子版、オープンアクセス）に掲載される。



概要図

Aβ-GFP 融合タンパク質（模式図左）のオリゴマーを発現する AD モデルマウス（Aβ-GFP マウス）の開発。脳の海馬や大脳皮質の神経細胞内に Aβ オリゴマーが強く発現する（右写真）。

今回開発した AD モデルマウスは、Aβ-GFP を発現するトランスジェニックマウス（Aβ-GFP マウス）である。Aβ-GFP マウスは、APP ではなく、毒性の強い Aβ 1-42 のみに GFP を融合させたタンパク質を発現するため、APP の過剰発現によって産生される Aβ 以

外の生理活性ペプチドの作用を考慮する必要がない。また細胞外に分泌されるシグナル配列を持たないので、細胞内だけに A β オリゴマーが蓄積する。脳内では海馬・大脳皮質などの神経細胞に強く発現する。図 1 A に示すように A β -GFP マウス (左) の神経細胞には、GFP のみを発現した対照マウス (右) と比較して A β -GFP の小さな粒が無数に見え、細胞内で A β がオリゴマーを形成していることを示している。

AD は A β を主成分とする老人斑の神経細胞周囲への沈着と、過剰にリン酸化されたタウタンパク質が神経細胞内に沈着する神経原線維変化と、脳の萎縮を主な病理学的特徴とする。A β -GFP マウスはオリゴマーだけを形成し、細胞外に分泌されないため老人斑は形成せず、脳萎縮も起こらないが、加齢とともにタウタンパク質のリン酸化が亢進した。

記憶や学習に重要な脳の領域“海馬”で、シナプスの可塑性を評価したところ、刺激に応じてシナプス伝達の増強が長く続く長期増強 (LTP) が、このモデルマウスでは野生型と比較して有意に低下していた (図 1 B)。この現象は細胞レベルでの記憶形成に関わる現象として考えられており、機能的に記憶形成に異常があることを示している。また、樹状突起のスパインの数や、一部のシナプス構成タンパク質の量も減少した。これらの現象は AD 患者の死後脳から抽出した A β オリゴマーや合成されたオリゴマーを用いたこれまでの報告と同様の結果であり、A β -GFP がヒトの A β オリゴマー同様の強い毒性を持つことを示している。

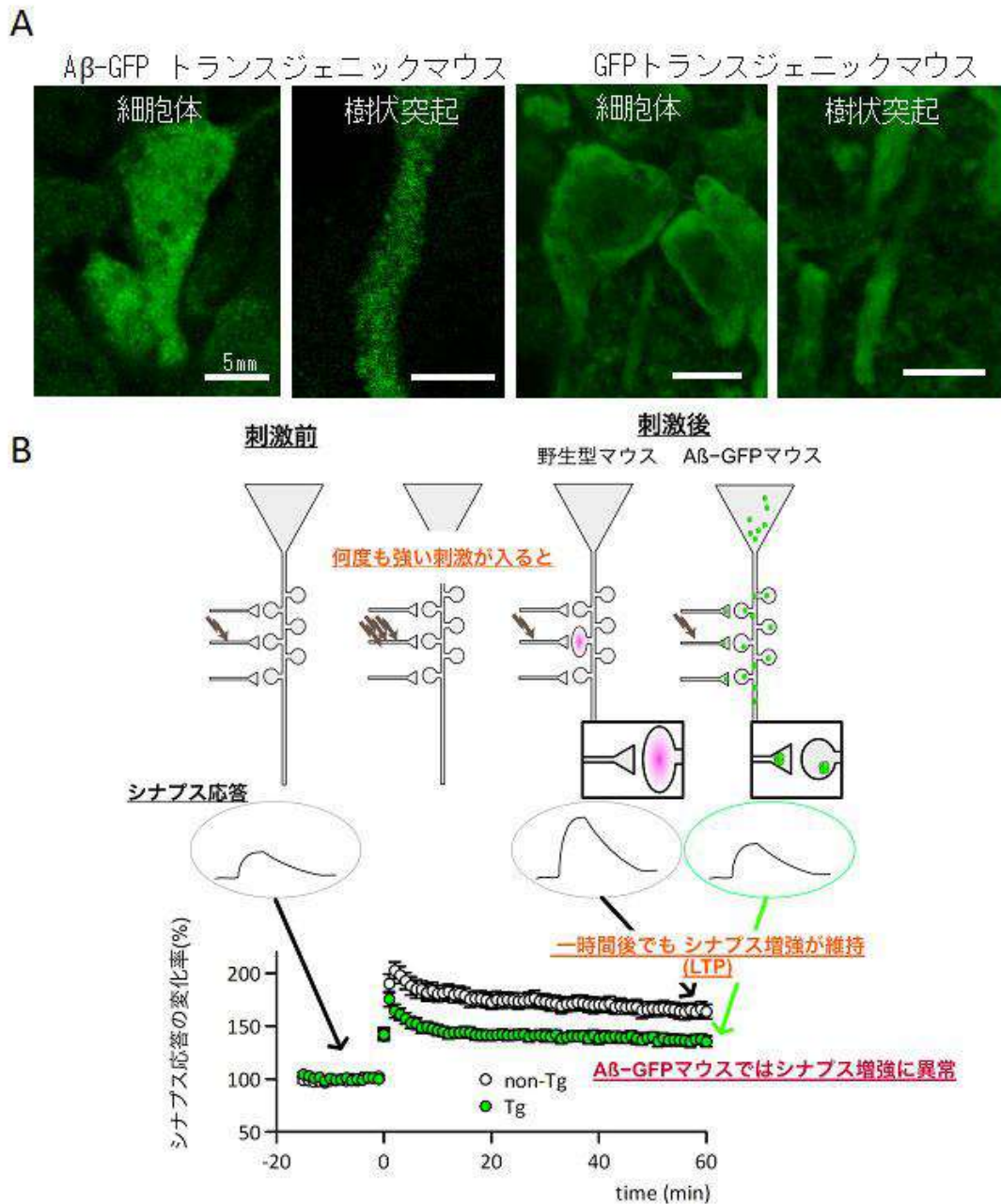


図1 マウスの神経細胞内に発現する Aβオリゴマー (A) と LTP の解析による細胞レベルでの記憶・学習能力の検証 (B)。 Tg は今回開発したモデルマウス、non-Tg は野生型を示す。

日文新闻发布全文

https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2019/pr20191122/pr20191122.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理