

アルツハイマー病モデルマウスの作成

ヘキストジャパン (株) 医薬研究開発本部
実験動物センター 佐藤正宏

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) は脳の神経細胞が変性脱落し痴呆を呈する疾患であるが、その発症機序は不明である。ADにおける特徴的な病理変化として、“老人斑”と“神経原線維変化”の多量の出現が知られている。老人斑は主に脳アミロイドからなる特異な構造である。この脳アミロイドの構成成分として“ β /A4蛋白”が同定され、その前駆体が β /A4蛋白前駆体 (β -amyloid precursor protein; APP) であることが判った。APPは β /A4蛋白配列の途中で切断され、分泌される膜蛋白であるため、APPから β /A4蛋白の切り出しの機序やその異常等、が現時点での研究の焦点となっている。

ADの発症は上述のようにその原因は不明だが、結果的に脳内にアミロイド蛋白が過剰蓄積することにより起こるとされる。今までの所、ADを自然発症するモデル動物は知られていない。従って、抗AD治療薬を開発するためには、このようなモデル動物の作成が急務である。

我々は、APPの過剰発現は *in vivo* でも神経変性にいたらしめ、ひいては、AD様の症状を引き起こすことを期待し、APPのC末端部分99個のアミノ酸 (β /A4蛋白部分を包含) と17個のシグナルペプチド部分とを合わせ持つ融合遺伝子 (NOR β と命名) を作成し、これをニワトリ β -actin promoterの制御下、マウス内で目的遺伝子を過剰発現させる試みを行なった。

[結果]

得られた24匹の初代Tgを最高9ヵ月齢まで観察したところ、2匹 (0304, 0809) は立毛、行動量の低下等の異常を呈したが、他の22匹の初代Tgは正常様であった。組織学的解析では、0304, 0809は、海馬領域での神経脱落、あるいは神経細胞の疲弊を示す核染色性の淡明化が認められた。さらに症状が激甚であった0304では、グリア細胞の増加 (神経が脱落した後を埋める形で増殖するとされる) が見られた。0304系統を更に解析すると、膵臓のacinar cellに顕著なアミロイドの沈着が見られた。また、それに伴うacinar cellの脆弱化も見られた。他の組織は、正常様であった。

[考察/結論]

APP C末端領域 (正常型) の過剰発現は、マウス脳の神経細胞の死滅若くは不活化を引き起こすことが示された。このプロセスには、アミロイドの大量沈着は関与していないようである。しかし、その頻度は非常に低い (2/24)。一方、膵臓のacinar cellにアミロイドの大量沈着が見られ、それに伴うcell degenerationが見られた。従って、本Tgの膵臓は、アミロイドの沈着の機構を探る上で有効な材料を提供するものと考えられる。