

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

新規マウスモデルを用いたアルツハイマー病治療薬開発の
現状および神経変性誘導の分子メカニズムに関する研究

創薬モデル動物開発室

津田 玲生 室長

平成28年12月8日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

アルツハイマー病 (AD) の発症原因としてアミロイドβ ($A\beta$) が見いだされてから 25 年以上が経過し、世界中で様々な種類の AD マウスモデルが確立されている。これら既存マウスモデルは、行動試験により記憶・学習能力の低下が観察できる一方で、発症に1年近くの時間がかかり、定量的な検定が難しい等の問題点も指摘されている。このため、既存マウスモデルを用いた AD 治療薬の開発は難航しているのが現状である。これらの問題点を解決するため、これまで当研究室では新規 AD マウスモデルを確立している (Omata et al., Aging, 8: 427-440, 2016)。この新規システムでは、家族性 AD 変異を持つ $A\beta$ 42 ($A\beta$ 42E22G) を内耳有毛細胞で発現させることにより、生後4ヶ月で超音波刺激 (>32kHz) に対する聴力の低下が観察されている。この表現型は MAPT (Tau) の存在により増強されることから、AD 病態の少なくとも一部は反映している可能性が考えられている。当システムは、 $A\beta$ の発現による神経機能低下を電気生理学的に直接観察することができる点で、記憶・学習の行動試験を指標とする従来の方法とは異なり、① $A\beta$ による毒性効果を経時的かつ定量的に判定でき、② $A\beta$ による細胞変性の誘導が観察でき、③ $A\beta$ と Tau との相互作用がモニターできる、といった特徴を有し、AD 治療薬開発に資する画期的システムだと思われる。今回の発表では、この新規マウスモデルが AD 治療薬の開発に有用かどうかを検討した結果を報告したい。In vitro で $A\beta$ の毒性を抑制する活性を有する薬剤候補について、新規マウスモデルに対して3ヶ月間経口投与することにより、聴力の低下を有意に抑制することが確かめられた。これらの結果から、本研究手法は $A\beta$ による毒性を in vivo で判定することに優れ、AD 治療薬開発における強力なツールとして役立つことが期待される。さらに、本報告会では AD に伴う神経変性の誘導メカニズムについても新たな知見が得られたので、合わせて報告したい。