

孤発性アルツハイマー病の早期診断法の確立

研究成果活用プラザ大阪における育成研究 平成 14 年度採択課題

「孤発性アルツハイマー病の早期診断法の確立」

代表研究者：大阪大学大学院 医学系研究科
神経機能形態学 教授 遠山正彌



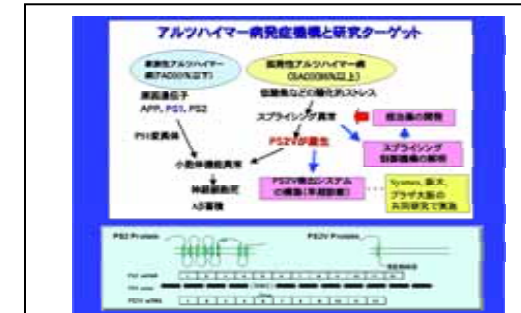
高齢化社会において問題となっているアルツハイマー病（AD）の早期診断法の実用化を目指し、我々は検討を開始した。当研究室において見いだされた家族性ADの病因遺伝子であるプレセニン2遺伝子のエクソン5を欠失したスプライシング変異種（PS2V）がコードする蛋白質（PS2V蛋白質）を高感度に検出することで早期診断の可能性を検討した。

■ 研究内容、研究成果

我々が取り組んだ PS2V を用いた孤発性 AD の早期診断法開発は、2つの側面を持つものである。1つは実際の患者サンプルにおいて孤発性ADを診断することが可能か否かの検討、もう1つはPS2VがADに特徴的な病理像と深い関連性を有しているか、ELISAで測定しているPS2V蛋白質が孤発性ADによるものか否かという検討である。第1の検討課題であるマーカーとしての能力であるが、AD患者と疾患コントロール群との比較において、レーガン研究所の提唱するAD診断マーカーのレベルには至らなかったものの、単一マーカーとして過去に報告されている診断法を凌ぐものであり、シスメックス社で作成したELISAプレートの能力の高さを証明することが出来た。しかしながら、問題点として脳虚血性疾患においてもELISAの反応が軽度認められること、ELISAに用いる抗PS2V抗体の能力を安定的に高力価で供給することが困難なことが判明した。これらの問題を解決する目的で、抗体作成方法の根本的な見直しと、第2の課題である病理像に対する検討に移行した。その結果として、ADで特徴的に認められる老人斑の構成成分であるアミロイド蛋白質の産生、及び神経原線維変化の前段階と考えられるタウの重合に関与していることを示すことが出来た。さらに、脳虚血性疾患に対する検討を行ない、虚血領域の周辺部位でPS2V蛋白質が発現することが明らかとなったが、PS2V発現細胞を用いた検討により、生細胞でPS2V蛋白質が分泌されていない可能性を示唆し、PS2Vの感知には細胞死のようなPS2V蛋白質を細胞外に漏出するような状況が必要であることが示唆された。この結果は、脳虚血性疾患に対しても遅発性細胞死等に注意すれば鑑別できること、AD細胞死が初期から見られるため早期診断が可能であることを示すものである。一方で、もう1つの問題点であった高力価PS2V抗体の作成であるが、シスメックス社の詳細な検討の結果、高力価PS2V抗体作成に目処がたった時点で研究期間の終了を迎えた次第である。

■ 今後の展開、将来の展望

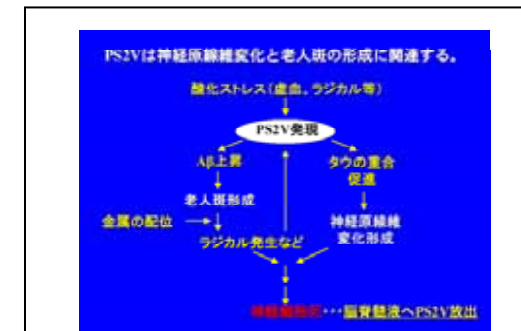
日本のみならず世界規模で高齢化が問題となっている現状において、ADはさらに大きな問題となっていくことが予想される。そのような状況のもと、多くの企業がAD治療薬の開発を進めており、販売に踏み切られた薬剤、臨床試験がすすめられている薬剤が既に報告されている。このことから、ADの大多数を占める孤発性ADの早期診断の重要性がますます注目されてきている。我々は、孤発性ADの早期診断をいち早く確立するため、新たな高力価PS2V抗体を用いたELISAプレートによるヒトサンプルでの検討を継続して行なう予定である。現在の課題として、ADの確定診断が死後でなければ行なわれないため、事業化に向けての取り組みとして必要なELISAプレートによる診断精度の検討が長期化することが予想される。今後は継続的な検討が必要になるため、成果として報告されるまでに10年近い期間が必要であるが、多くの方々に支援を頂き、早期診断法を確立したいと考えている次第であります。



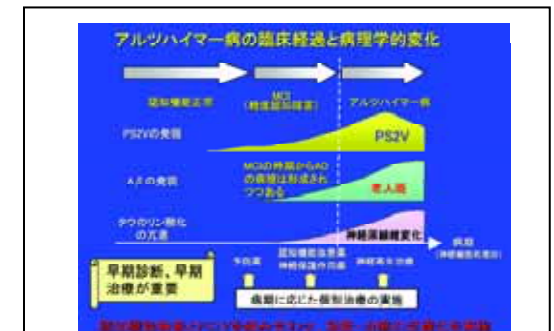
上段：我々の研究構想 下段：PS2V説明図



AD群で特異的にPS2Vの発現上昇を確認



我々の検討結果から考えるAD発症機構



将来図：孤発性AD早期診断・早期治療へ

■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
大阪大学大学院 医学系研究科 神経機能形態学 教授 遠山正彌
- ◆ 研究者
片山泰一（阪大・浜松医大）、今泉和則（奈良先端大・宮崎医大）、米田託成（阪大）
眞部孝幸（阪大・奈良医大）、森屋悦子（科学技術振興機構）
大橋陽子（科学技術振興機構）、荒川明美（科学技術振興機構）
松崎伸介（阪大）、谷口学（阪大）、小山佳久（阪大）、宮田信吾（阪大）
安田裕一（シスメックス）、蓮井康嗣（シスメックス）、沼田成弘（シスメックス）
吉田智一（シスメックス）、石原英幹（シスメックス）、浅野薫（シスメックス）
岩崎為雄（シスメックス）、稲垣卓司（島根大）、加藤信介（鳥取大）
- ◆ 共同研究機関
宮崎医科大学、浜松医科大学、奈良先端大学院大学、鳥取大学、島根大学
シスメックス株式会社

■ 研究期間

平成15年1月 ~ 平成17年9月