

明日への  
トビラ

Vol. 19

# アルツハイマー病の 新モデルマウスをつくる

炎症のメカニズム解明や創薬に向けて大きく前進

理化学研究所脳科学総合研究センターの斉藤貴志副チームリーダーらが、アルツハイマー病の新たなモデルマウスをつくり出すことに成功した。従来のマウスより患者に近い病態を再現できるため、今後の研究にとって大きな援軍になる。

8年間かけてつくり上げた第2世代マウス。体重は約30g。



## ひとの病態とズレたモデルマウス

病気のメカニズム研究や薬の開発には、病態を再現したモデル動物が使われている。アルツハイマー病のモデルマウス（第1世代マウス）は1995年に作成され、さまざまな実験などに利用されてきたが、いくつかの問題点が指摘されてきた。

アルツハイマー病は、20～30年前から脳内に「アミロイドβ（Aβ）」というたんぱく質の断片（ペプチド）が蓄積し始め、やがて神経細胞の外側に「老人斑」を形成する。発症の15年ほど前から神経細胞の内側に「タウ」というたんぱく質が凝集し、その後、神経変性や神経細胞死を引き起こす。その間に軽度認知障害という状態を経てアルツハイマー病が発症する。

脳内のAβはアミロイド前駆体たんぱく質（APP）が酵素で切られることで生じる。第1世代マウスは、ひとの遺伝子を挿入してマウスの脳内にAPPが過剰に発現するようにしていた。アルツハイマー病と同じような症状を示す一方で、改善が必要な面もあった。

過剰発現したAPPが酵素で切断されるとき、Aβ以外の断片もた

くさんできる。その断片が、厄介なことに神経保護作用や記憶障害を引き起こしてしまう。またAβには毒性や凝集性の高い“悪玉”と、それらが低い“善玉”がある。アルツハイマー病の患者では悪玉が多く蓄積するが、第1世代マウスでは善玉が多い。マウスに蓄積するAβの“質”がひととは異なるという大きな問題があった。気性が荒くなり、原因不明の突然死が発生することもあった。

このため、アルツハイマー病の根本的な予防や治療にはあまり適切ではなかった。



## 失敗を生かし、13年がかりで 第2世代をつくる

もっとアルツハイマー病の病態に近い第2世代のモデルマウスがつかれないか――

「第1世代マウスのようにAPPの過剰発現をさせずに、病気の原因となる遺伝子変異だけを導入して、しかもひとと同じように悪玉が多く蓄積するマウス」を開発しようと斉藤さんは研究に取っかかった。

遺伝子変異には、Aβの量が増える遺伝子変異（スウェーデン変異）と、悪玉Aβが増える変異（イペリア変異）がある。マウスのAPP遺伝子に、この2つの変異を起こさせる実験を何度も重ねたところ、APPの発現量が過剰にならず、しかも蓄積するAβの質も、ひとの患者とほぼ同じマウスが実現した。これが第2世代マウスだ。

斉藤さんが理化学研究所に入所したのは2002年。以来、足かけ13年にわたり実験を続けてきた。「最初の8年間は、つくっては失敗の連続で、心が折れかけたこともありましたが」と振り返る。

難しかったことの1つは、2つの変異を同時に導入することだった。実験を始めた当初は、ES細胞に遺伝子変異を導入しても、まったくうまくいかなかった。マウスが無事誕生したとしても、Aβの蓄積変化を数年かけて調べると、まったく蓄積せずに終わることもあった。失敗のたびに原因を追究してさらに実験を行う。その繰り返しだった。「実験をやめたいと思うこともあった」と明かす。生命





科学としては長期間の実験を経て、第2世代マウスは生み出された。

「マウスができてから3～4年かけて解析し、ようやく今年になって論文として発表ができました」。発表後は世界中から共同研究の依頼が殺到し、「日夜このマウスの世話に追われています」と笑う。第2世代がアルツハイマー病モデルマウスの世界標準となれば、メカニズムの解明が進み、新薬や予防法の開発に光がさす可能性も高くなる。



### 小さなマウスが開く大きな未来

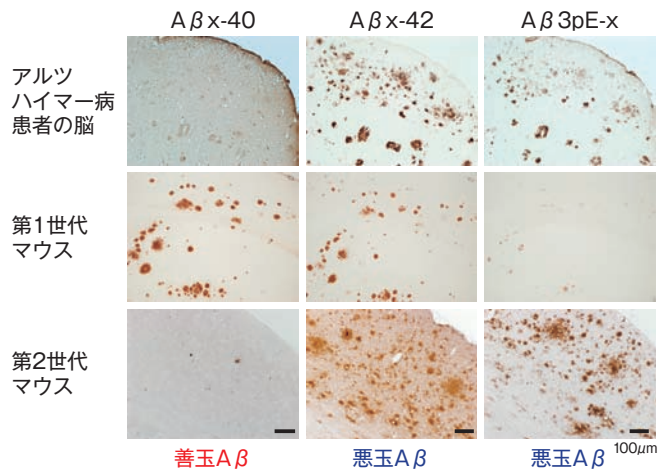
第2世代の登場によって、「時間的にも、従来より早くアルツハイマー病の研究を進めることができるようになる」と話す。ひいては「研究費の無駄な投入を減らせる」とも強調する。国内の介護費用は近い将来、10兆円を上回るとの試算が出されている。新薬ができてアルツハイマー病の発症を2年間遅らせるだけでも、年間約1兆円が削減できるとの試算も出ている。

症状の進行過程では脳内で神経炎症が起きている。炎症の慢性化がアルツハイマー病を促進する要因となっている可能性も指摘されている。斉藤さんはJSTのさきがけ研究で、アルツハイマー病と慢性炎症との関連を調べている。

「神経炎症を誘導するサイトカインというたんぱく質分子があります。その量の変動パターンが、第1世代マウスと第2世代マウスとはまったく違います。開発した新しいマウスを使って、変動パターンの解析を進めています」。

将来的には「アルツハイマー病に対して脳だけではなく、全身疾患としてとらえて研究できないか」と夢を語る。「分野の違うさまざまな研究者と交流する機会に恵まれたさきがけ研究だからこそ気付けたことですが、末梢性の炎症が脳に影響を与えている可能性があ

### アルツハイマー病患者とモデルマウスとのAβ蓄積の違い

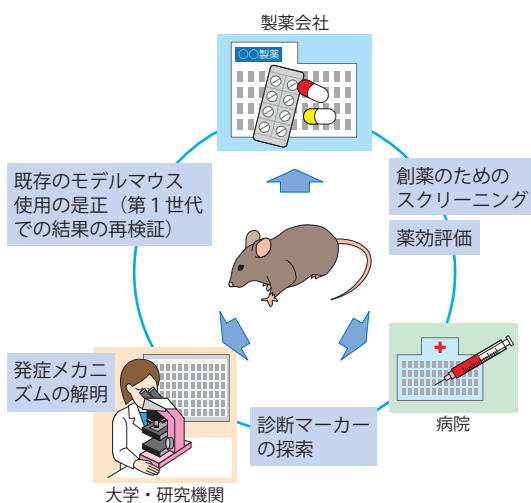


写真は脳の切片を顕微鏡で観察したもの。第1世代マウスでは、アルツハイマー病の患者の脳に比べて善玉Aβが多く、悪玉Aβが少ない。対して第2世代マウスは、悪玉Aβが多くなり、アルツハイマー病の患者にとってもよく似た発現のしかたをしている。

ります。例えば腸内細菌をコントロールすることでアルツハイマー病の発症が遅らせられないかと考えています」。発想は大胆だ。

ももとは、がんの研究をしていた。家族の認知症をきっかけに、アミロイドの分解酵素でアルツハイマー病の研究ができなかと考えたのが始まりだった。「意地でも乗り切らなければ」という信念が第2世代マウスを実現させた。アルツハイマー病の克服、さらには脳の老化の研究に向けて、小さなマウスが担っている期待は極めて大きい。

### 新モデルマウスの展開



さまざまな遺伝子改変マウスと交配することで、アルツハイマー病のメカニズム解明に迫る。

### 斉藤 貴志 さいとう・たかし

理化学研究所  
脳科学総合研究センター  
神経蛋白制御研究チーム  
副チームリーダー  
1973年福岡県生まれ。96年、熊本大学薬学部卒業。2002年、大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。博士(医学)。同年、理化学研究所入所。11年より現職。趣味は登山やトレッキング、カヌーなどを通じて自然と触れ合うこと。

