

世界的に高齢化が進む中、加齢に伴い発症率が高まるアルツハイマー病の克服は、人類社会の最重要課題だ。その発症メカニズムの研究や創薬が世界中で進められてきたが、いまだに根本的な予防・治療法が確立されていない。その大きな原因に、適切なモデルマウスが存在しなかったことが挙げられる。理研脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チームの西道隆臣チームリーダーと斉藤貴志 副チームリーダーたちは2014年、アルツハイマー病患者の症状に近い病態を示す新しいモデルマウスの作製に成功した（タイトル図）。それをを用いて、診断・予防・治療法の確立を目指している。

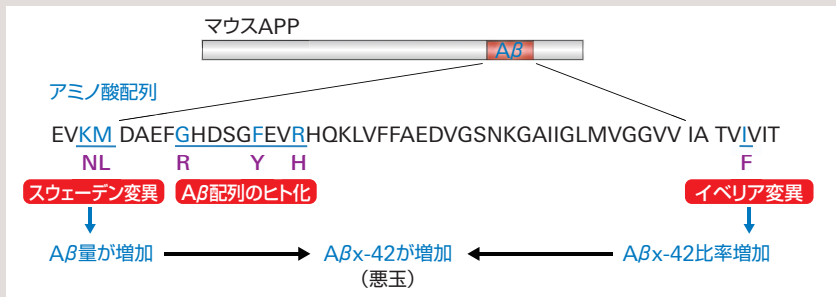
# 患者の症状に近いモデルマウスでアルツハイマー病の克服に挑む



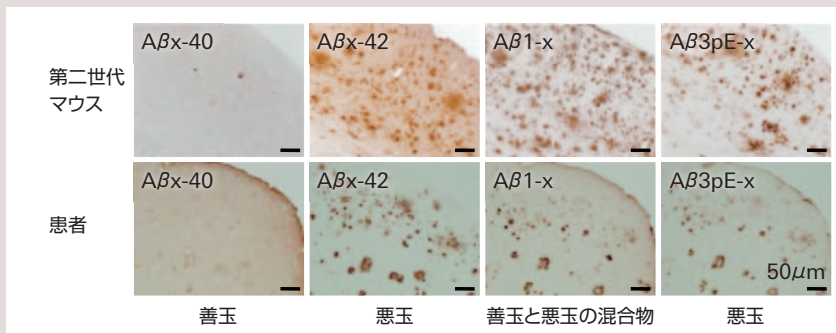
二世世代のアルツハイマー病モデルマウス

マウスのAβは凝集しないためアミノ酸配列をヒト化するとともに、Aβ量を増加させる「スウェーデン変異」と悪玉の比率を高める「イペリア変異」の配列に置き換えた(B)。すると、患者と同様に悪玉の比率が高いアミロイド斑がマウスの脳内に形成された(C)。

A 二世世代モデルマウス



B モデルマウスの作製原理



C 脳内のアミロイド斑

## ■ 人格を破壊し、家族や国家財政に重い負担を強いる

日本の認知症患者数は460万人を超え、その6割がアルツハイマー病だ。その症状は、最近の出来事が覚えられなくなる短期記憶の障害に始まり、徘徊や不潔行為、妄想や暴力行為などが現れ、やがて家族の顔さえ分からなくなる。患者の人格を破壊し、家族に多大な負担を長期にわたり強いるアルツハイマー病は、老化に伴い誰もが発症する可能性がある。社会の高齢化に伴いその患者数は今後、急増することが予想されている。

「米国アルツハイマー協会の予測に基づいて計算すると、現在、日本全体で10兆円に迫るアルツハイマー病の医療費は、2050年には40兆~50兆円に達する可能性があります。それは、近年の国の一般会計の税収に相当する額です。アルツハイマー病は、医療制度や国の財政を破綻させてしまう恐れがあります」と西道チームリーダー(TL)は指摘する。

アルツハイマー病は、発症の25年以上前から、脳内の神経細胞の外側に「アミロイド斑(老人斑)」が形成され蓄積していくことが引き金になると考えられている。アミロイド斑とは、「アミロイドβ(Aβ)」というタンパク質の断片(ペプチド)が凝集したものだ。さらに発症の15

**西道隆臣** (さいどう・たかおみ)

脳科学総合研究センター  
神経蛋白質制御研究チーム  
チームリーダー

1959年、宮崎県生まれ。薬学博士。東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。東京都臨床医学総合研究所 研究員を経て、1997年より現職。これまでに、東北大学・横浜市立大学・筑波大学・名古屋大学・京都大学・東京大学・千葉大学・熊本大学の非常勤講師および早稲田大学・日本女子大学の客員教授を兼任。



年ほど前になると、神経細胞の内部に「タウ」というタンパク質が糸くず・糸玉状に凝集した「神経原線維変化」が形成され蓄積していく。やがて軽度の認知障害が現れ、神経細胞の機能不全や細胞死が進み、脳が萎縮してアルツハイマー病を発症する(図1)。

「現在、アルツハイマー病には症状の進行を少し遅らせる薬はありますが、根本的な予防・治療法はまだありません。脳の萎縮が大きく進んでしまった後では手遅れになります。アルツハイマー病を克服するには、診断・予防・治療法の確立が必要です」と西道TL。

## ■ 根本的な予防・治療薬の開発が進まなかった理由

アルツハイマー病を若くして発症する人が多い家系がある。1990年代、その家族性アルツハイマー病の原因となる遺伝子変異が次々と発見され始めた。発症の引き金となるAβは、神経細胞の細胞膜に埋め込まれたAPPというタンパク質から、2種類の切断酵素により切り出されてつくられる(図2)。そのAPPや切断酵素の遺伝子に変異が見つかったのだ。それらの変異は、いずれもAβの産生量を増やす作用がある。

1995年には、アルツハイマー病のモデルマウスが開発された。それはマウスのDNAにヒトAPP遺伝子をたくさん挿入したマウスだった。APPが通常の10倍も過剰発現するため、APPから切り出されるAβの産生量が増えて蓄積する。このAPP過剰発現型の“第一世代”モデルマウスが、現在まで発症メカニズムの

研究や創薬に使われてきた。

しかし第一世代にはモデルマウスとして適切でない特徴があった。生後12ヶ月からアミロイド斑が形成されて学習能力が低下するなどアルツハイマー病と似た症状を示す一方で、アミロイド斑形成以前から気性が激しいなど行動異常が見られたり、原因不明の突然死を起したりするなど、アルツハイマー病患者とは異なる症状も現れるのだ。

その原因として、マウスのDNAにヒトAPP遺伝子をたくさん挿入することで、マウス本来の遺伝子が破壊されることが考えられる。また、APPを過剰発現させると、そこから切り出されるAβ以外の断片(図2の断片1~3)も増加する。それらの断片の中には毒性を持つものがある。その増加も、アルツハイマー病患者とは異なる症状が現れる原因として考えられる。

そのような第一世代のモデルマウスで効果を示す予防・治療法が、アルツハイマー病患者には効かないケースもあった。Aβ以外の毒性のある断片に作用する治療法が、マウスの症状を緩和することがあっても、毒性のある断片が増加しないヒトの患者の症状には効果を現さない可能性が考えられる。

第一世代はAβの蓄積の仕方にも違いが見られる。Aβには毒性や凝集性が高い“悪玉”と低い“善玉”がある。患者の脳では悪玉が多く善玉が少ないが、第一世代では善玉が多く、悪玉が少ない。

アルツハイマー病を克服するため、患者の症状により近いモデルマウスの開発が待ち望まれていた。

## ■ 次世代モデルマウスの作製に成功

「私たちは、APPを過剰発現させずに、Aβ産生量が増え、悪玉の比率が高い第二世代のモデルマウスを開発することを目指してきました」と西道TL。2002年にチームに加わった斉藤副TLが、その開発で中心的な役割を果たしてきた。

斉藤副TLたちは、マウスAPP遺伝子に、Aβ量を増加させる「スウェーデン変異」と、悪玉の比率を高める「イペリア変異」を導入する実験を続けた(タイトル図B)。スウェーデン変異とイペリア変異は、家族性アルツハイマー病の原因となる変異として知られている。「それらの変異を同時に導入するには、DNAの長い塩基配列を置き換える必要があります。それが難しい点でした。新しいマウスをつくるのに1年半、そのマウスを増やすのに半年。そしてマウスの脳や学習能力を、生後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と、寿命が尽きる生後2年半くらいまで定期的に調べて、モデルマウスとして使えるかどうか判断する必要があります」。斉藤副TLは時間のかかるモデルマウスの開発過程をそう説明する。

「遺伝子変異を導入した新しいマウスをつくり調べる実験を2回行いましたが、Aβの蓄積は見られませんでした。変異の導入手法の試行錯誤を重ねて3回目につくったマウスで、やっと生後6ヶ月の脳にAβが蓄積していることが分かりました。しかも悪玉の比率が高く善玉が低い、ヒトの患者と似た蓄積の仕方を示していました(タイトル図C)。そして、生後18ヶ月後から学習能力の低下が見られました」。斉藤副TLたちは、そのマウスの

撮影：STUDIO CAC



**斉藤貴志** (さいとう・たかし)

脳科学総合研究センター  
神経蛋白質制御研究チーム  
副チームリーダー

1973年、福岡県生まれ。医学博士。大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。2002年、理研脳科学総合研究センター神経蛋白質制御研究チーム 研究員。2011年より現職。2012年より科学技術振興機構 ささがけ研究者を兼任。また、これまでに、同志社大学・名古屋大学の非常勤講師を兼任。

性質を詳しく分析する実験を続け、2014年に論文を発表した。

世界のほかの研究グループも同じような手法で新しいモデルマウスをつくる試みを行ってきたはずだ、と西道TLは言う。「ただし、米国などでは期限内に成果を出せないと、研究費が打ち切られてしまうケースが多いようです。私たちは理研の内部資金などで長期にわたり支援を受け、10年以上かけて第二世代の開発に成功しました。このマウスは、理研バイオリソースセンターを通じて世界中の研究者に提供されます。アルツハイマー病モデルマウスの世界標準になるでしょう」

■ **第二世代モデルマウスで 診断・予防・治療に挑む**

現在、がん検診などに使われているPET（陽電子放出断層画像法）を用いて

脳内のAβ蓄積量を調べる診断法が開発されている。しかし、PETの施設数や1ヶ所の施設で1日に検査できる人数は限られ、また費用も1回に30万円ほど掛かる。

血液検査で脳内のAβ蓄積量を調べる方法が確立できれば、一般的な健康診断でアルツハイマー病のリスクを診断することができるようになる。「私たちは第二世代モデルマウスの血液を分析して、Aβ蓄積量を知る目印（バイオマーカー）を探す実験を進めています」と西道TL。

しかし、診断でAβの蓄積が進行していることが分かっても、それを除去する予防法が確立されていない。軽度認知障害がまだ現れていない人を対象に、抗体でAβを除去する臨床試験が現在、行われている。それにより、発症をい

ければ、Aβの除去がアルツハイマー病の予防に有効であることの証明となる。

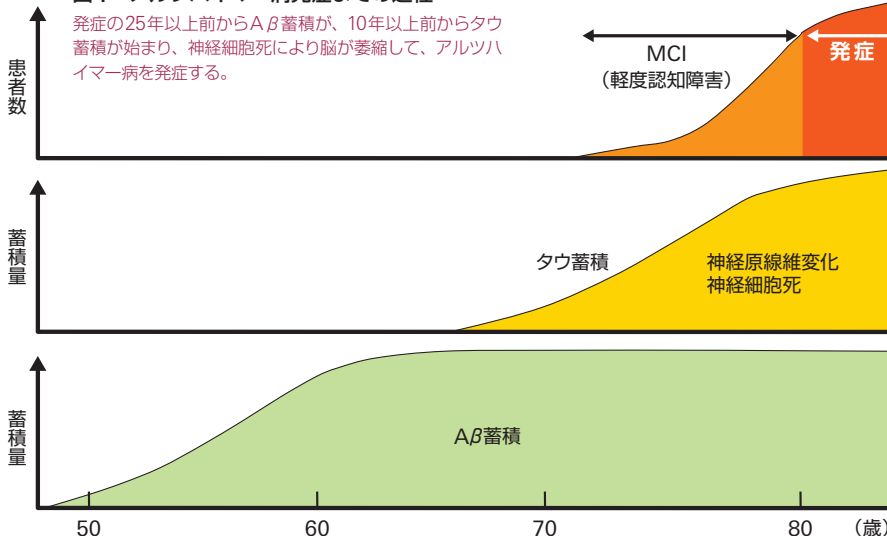
ただし抗体療法は、2週間に1回点滴注射を受ける必要があり、年間200万～400万円も費用が掛かってしまう。

脳にはもともとAβを分解する仕組みが備わっている。西道TLたちは2001年、神経細胞の細胞膜にあるネプリライシンがAβを分解する主要な酵素であることを発見した。そして現在、その遺伝子を外部から導入して脳内の神経細胞だけで発現させ、Aβの分解を促進する遺伝子治療の開発に取り組んでいる。2013年には、マウスの実験でアミロイド斑を50%近く減少させ、学習能力を改善させることに成功した。

「現在、霊長類を使った前臨床試験を行っており、今年度で終了します」と西道TL。「それがうまくいけば、ヒトでの臨床試験に進みたいと思います。発症時期が推定できる家族性アルツハイマー病の原因遺伝子を持つ方にご協力いただき、発症前に遺伝子治療を行うことで発症を防ぐことができるかどうか確かめたいと思います。この手法には、40万円ほどの費用は掛かりますが、1回10分ほどの治療で効果が約10年間持続するという大きな利点があります。発症後でも初期ならば、症状の進行を食い止めることができる可能性もあると期待しています」

より簡便に、薬でアルツハイマー病を予防することは可能なのか。APPからAβを切り出す切断酵素の働きを阻害する薬が開発されたが、副作用が見れることが分かった。APPを切断する酵素は、

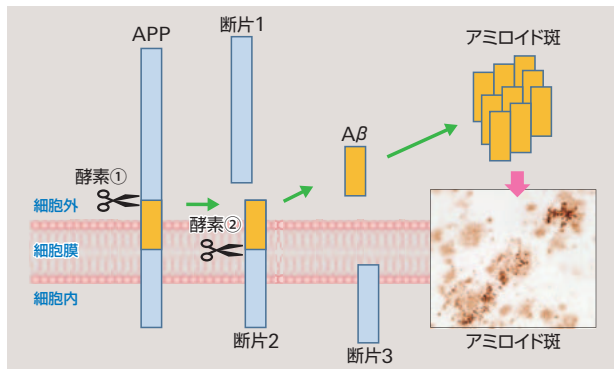
図1 アルツハイマー病発症までの過程



『アルツハイマー病にならない!』（井原康夫・荒井啓行 著、朝日新聞社）より

図2 APPからアミロイド斑が形成される過程

APPから2種類の酵素によりAβが切り出されて凝集し、アミロイド斑を形成する。



APP以外のタンパク質にも働き、重要な役割を果たしているからだ。

2005年、西道TLたちは、ソマトスタチンという脳内のペプチドが、Aβを分解するネプリライシンの働きを活性化することを発見した。ただし、ソマトスタチンを外部から投与しても体内ですぐに分解されてしまう。また脳には血液脳関門と呼ばれる物質のやりとりを制限する仕組みがあり、ソマトスタチンはその関門を通過できないため、ソマトスタチン自体を薬として用いることは難しい。

「ソマトスタチンが神経細胞の細胞膜にある受容体に結合すると、ネプリライシンが活性化します。その受容体に結合する低分子化合物を薬として用いることができる可能性があります」と西道TL。「ただし、ソマトスタチンの受容体には5種類あり、2種類がペアになって働いているらしいことが分かってきました。そのうちのどのペアがネプリライシンの活性化に主要な役割を果たしているのか、薬のターゲットを突き止める必要があります。私たちは2~3年でターゲットを突き止め、5年後には薬を開発することを目指しています」。その創薬の過程で、第二世代モデルマウスが大きな貢献を果たすはずだ。

### ■ 第三世代モデルマウスで Aβとタウの関係を解明する

アルツハイマー病患者と同じようにAβが蓄積する第二世代モデルマウスだが、タウの蓄積は見られない。ヒトの脳でAβの蓄積が始まってから10年以上してからタウの蓄積が始まるが、マウス

の寿命はせいぜい3年。第二世代モデルマウスは、タウ蓄積が始まる前に寿命を迎えてしまうと考えられる。

アルツハイマー病を発症した患者でAβ蓄積とタウ蓄積が見られないケースは知られていない。ただし、Aβ蓄積とタウ蓄積の関係はよく分かっていない。「Aβ蓄積からタウ蓄積へ進む経路が分かれば、すでにAβ蓄積が進んでいる人でも、その経路を阻害する予防・治療薬を開発することで、アルツハイマー病の発症を防ぐことができるかもしれません。そのために私たちは第三世代のモデルマウスを開発しました」と西道TL。

第三世代は、Aβ産生量が増えて悪玉の比率が高くなる第二世代に、悪玉のAβが蓄積しやすくなる変異をさらに組み込んだマウスだ。生後2ヶ月からアミロイド斑の形成、9ヶ月から学習能力の低下が見られる。

「Aβが蓄積した場所には、それを除去するミクログリアなどの細胞が集まり炎症が起きます。その炎症が神経細胞に機能障害をもたらし、学習能力の低下を引き起こしている可能性があります。第三世代は第二世代よりも早期に激しい炎症が起きるため、そのメカニズムを探るのに適しています。炎症はタウ蓄積とも関係しているかもしれません。Aβ蓄積が進むことで、どのような分子が増えたり減ったりしているのか、第三世代の脳内を網羅的に解析したいと思います。その中の特定の分子を制御することで、タウ蓄積に進む経路を阻害することができる可能性があります」と西道TL。

齊藤副TLは今後の展望を次のように

#### 関連情報

- 2014年4月14日プレスリリース  
「次世代型アルツハイマー病モデルマウスの開発に成功」

語る。「アルツハイマー病は脳の老化が急速に起きる病気だと考えられます。新しいモデルマウスをつくり分析する手法を駆使して、アルツハイマー病の発症メカニズムを解明して予防・治療法の開発を進めるとともに、神経細胞死や脳の老化がどのように起きるのか探っていきたいと思います」

### ■ 残された10年間で

#### 臨床と基礎の共同研究を進める

アルツハイマー病は80歳を超えると発症する人の比率が高くなる。1947~49年生まれを中心とする「団塊の世代」が80歳を迎える約10年後には、患者が急増すると予想される。

「この残された10年間で研究開発を加速し、アルツハイマー病を克服する手法を確立する必要があります。そのために、臨床と基礎の研究者が一緒になって診断・予防・治療法を開発する体制づくりが望まれます」と西道TL。特に臨床の研究者の参加が重要だと指摘する。「臨床の先生たちは、平日の昼間は診療に当たり、夜間や土日に研究をしている状況です。その先生たちの指示のもと、専任スタッフが実験を進めれば、すごい成果が生まれるはずだ。日本においてアルツハイマー病の研究をリードできる臨床と基礎の研究者を、同僚と数えたところ、40名以上の名前が挙がりました。オールジャパンで10年間にわたる長期の共同研究を進めることで、アルツハイマー病の克服に大きな貢献ができるでしょう」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)