

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 中間評価報告書

研究開発課題名	認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明
代表機関名	福島県立医科大学
研究開発代表者名	北爪しのぶ
全研究開発機関	平成28年度～平成32年度（予定）

1. 研究開発概要

本研究は、申請者が独自開発した血管内皮型APP770発現マウスの生化学的および病理学的解析を行い、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)のモデルマウスとしての妥当性を調べると共に、CAA発症促進モデルの開発も同時に進める。また、GalNAcT欠損マウスとの交配も行い、GalNAcT酵素の阻害が実際にA β 産生を押さえCAAの病態を緩和するか、すなわちAPP770のO型糖鎖付加に関わるGalNAcTが糖鎖標的として有効かを検証する。また、GalNAcT欠損マウスの表現型解析も行い、GalNAcTを阻害した場合の副作用の予測も行う。また、タウ凝集体には高リン酸化フォームが多く含まれること、リン酸化とO-GlcNAc修飾が競合することが知られているものの、解析は不十分である。そこで、タウ研究者や糖鎖解析を行う分担者が結集しているチャンスを生かし、タウの糖鎖修飾についても解析を進める。

2. 研究開発成果

申請者が開発した血管内皮型 APP770 発現マウスは高齢化に伴い大脳皮質内の血管にA β が沈着すること、一部で脳内出血が起きていることから、CAAモデルになることを示した。生きたマウスで血中sAPP770 β 濃度が定量可能であることから、A β 産生量を見積もることが出来ると思われる。アルツハイマーモデルマウス、GalNAcT欠損マウス、ヒトA β E4導入マウスとの交配も順調であり、本プロジェクト終了までに結果が得られる見込みである。GalNAcTノックダウンでA β 産生が減少することを見出した。GalNAcT欠損マウス自体は正常に生まれることから、GalNAcT阻害剤に対する副作用は軽微であると考えられる。また、タウの新規O型糖鎖付加部位も明らかにした。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

9割以上のアルツハイマー病患者ではベータアミロイドの蓄積が脳内実質のみならず脳内血管にも認められる。課題担当者は、血管内皮型APP770をcerebral amyloid angiopathyの起源と考え、血管内皮特異的にヒトAPP770を発現するモデルマウスの作製に成功し、O型糖鎖が付加したAPP770のみがA β 産生経路を辿ることを見出した。今後は、得られた様々な知見の臨床的意義を明確にすることを期待する。