

日本医療研究開発機構 次世代治療・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)
事後報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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
(英語) Cerebral amyloid angiopathy related to dementia: Assessment of glycan target
using model mice

研究開発実施期間: 平成28年9月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 北爪しのぶ
(英語) Shinobu Kitazume

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 公立大学法人福島県立医科大学・新医療系学部設置準備室・教授
(英語) Professor, Preparing section for New Faculty of Medical Science,
Fukushima Medical University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

世界における認知症患者数は 2050 年までに 1 億 3 千万人を越すと推算されており、認知症関連に費やすコストは世界的企業であるグーグル社の利益に匹敵するとも言われている。発症を 10 年遅らせる効果を持つ治療薬の開発によって、その額は 20%以上減額できるとの試算もある。認知症の中で最も患者数の多いアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)患者では、発症の 20 年以上も前から脳内実質にアミロイドβ (Aβ) の凝集体が蓄積する。その後タウの凝集体から成る神経原繊維変化が生じ、神経脱落へと至る病理カスケードが明らかにされている。国内外の製薬会社が Aβ やタウの凝集をブロックするような薬剤開発を行ってきたが、いまだ有効な治療薬は得られていない。

9 割以上の AD 患者に脳内実質のみならず脳内血管にも Aβ の蓄積 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) が見られる。CAA は脳内出血や認知機能の低下を誘発し AD 病態を増悪させるといわれているが、CAA を特異的に発症するモデル動物はなく、Aβ の脳内血管沈着機構など不明な点が多い。代表者らは、Aβ 前駆体タンパク質(APP)のアイソフォームの一つ、APP770 の脳血管内皮細胞での発現を初めて明らかにした(S. Kitazume, et al. (2010) *J. Biol. Chem.*)。また、APP770 がαまたはβ部位で切断された分泌型 APP (sAPP770) をヒト試料で定量する ELISA も日本免疫生物研究所と共同で開発した(S. Kitazume, et al. (2012) *J. Biol. Chem.*)。一方で、齧歯類の血中の sAPP770 は、ヒトに比べて血中の可溶性 APP 量が 1%以下と少ないことを見出したが、これは齧歯類の血管内皮細胞における APP の発現がヒトに比べて極端に低いためであり、そのためにマウスの CAA 病態が軽微になっているのではないかと考えた。申請者は血管内皮型 APP770 を CAA 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出を試みた。すなわち、flox 化した hAPP770 遺伝子を挿入した遺伝子組換えマウスを作製し、血管内皮特異的に Cre レコンビナーゼを発現する Tie2-Cre マウスと交配することで、血管内皮特異的に hAPP770 を発現するマウスを作出した。

作出したマウスは、血管内皮特異的に hAPP770 を発現し、血中の sAPP770 や Aβ も高濃度で検出された。さらに、高齢化と共に大脳皮質の血管にアミロイドの沈着、血液脳関門の破綻などが見られ、CAA 病態を呈することが分かった。本モデルマウスを AD モデルマウスと交配したところ、CAA 病態が増悪することも明らかにした。結論：本研究で、新規の CAA マモデルウスを作出することに成功した。CAA 病態発症の分岐機序の解析や治療薬開発に役立つと考えている。

Deposition of amyloid β (Aβ) in brain blood vessels, namely, cerebral amyloid angiopathy (CAA), is observed in more than 90% of Alzheimer's disease (AD) patients. However, CAA pathology is limited in most AD model mice, makes it difficult to examine its contribution to AD pathogenesis. Since blood level of soluble amyloid precursor protein (sAPP) in rodents is less than 1 % as compared with human, we assumed that endothelial APP expression is markedly lower in rodents, which could be a main reason for poor CAA pathology. Here we generated the mice, which express human APP770 in endothelial cells specifically. The mice robustly exhibit the deposition of amyloid-β (Aβ) in brain vessels but not in parenchyma in an age-dependent manner. Furthermore, by crossing with APP knock in mice, CAA pathology is expanded.