

Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys overexpressing the Gene for Amyloid-Precursor Protein. (最新研究の紹介)

| | |
|-------------|--|
| その他の言語のタイトル | アミロイド 前駆体タンパク質を発現するアルツハイマー病モデルカニクイザルの作出に成功 アミロイド ゼンクタイ タンパクシツ オ ハツゲンスル アルツハイマービョウ モデル カニクイザル ノ サクシュツ ニ セイコウ |
| 著者 | 清田 弥寿成 |
| 発行年 | 2020-05-11 |
| URL | http://hdl.handle.net/10422/00012740 |

最新研究の紹介

アミロイドβ前駆体タンパク質を発現するアルツハイマー病モデルカニクイザルの作出に成功

論文タイトル

Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys overexpressing the Gene for Amyloid-β Precursor Protein.

掲載誌

Journal of Alzheimer's Disease 2020 Pre-press

DOI: [10.3233/JAD-191081](https://doi.org/10.3233/JAD-191081)

執筆者

Seita Y, Morimura T, Watanabe N, Iwatani C, Tsuchiya H, Nakamura S, Suzuki T, Yanagisawa D, Tsukiyama T, Nakaya M, Okamura E, Muto M, Ema M, Nishimura M, Tooyama I.

(太字は本学の関係者)

要旨

アルツハイマー病 (AD) は認知症の60~70%を占めている最も多い原因疾患であり、アルツハイマー病の病因を解明することは治療法の開発と新たな診断法の確立に繋がると期待されています。家族性アルツハイマー病の患者では、脳内にアミロイドβ (Aβ) が増加し、Aβが神経細胞外に沈着した老人斑が出現し、神経原線維変化、神経細胞死の順に脳病理が進行しますが、老人斑のみでは認知症の症状はほとんど出現しないことが知られています。すなわち、老人斑から神経原線維変化へ進展するメカニズムを解明し、それを防ぐことが治療法の開発につながると考えられます。しかし、これまでのげっ歯類モデルでは老人斑は形成するものの神経原線維は形成しないことから、治療法を開発するための新たなモデル動物が待たれていました。これに対して、解剖学的・生理学的にヒトに類似するサルでは、ヒトと同じく高齢になると老人斑や神経原線維変化が脳に出現することが分かっていますが、時間がかかるのが課題で、かつ野生のサルでアルツハイマー病を発症したという報告はまだありません。

本研究では、家族性アルツハイマー型認知症で認められるSwedish, Arctic, Iberian 変異を導入したAPP遺伝子とGFPをコードする遺伝子を発現させた家族性アルツハイマー病モデルカニクイザルの作成に世界で初めて成功しました。このアルツハイマー病モデルカニクイザルはGFPの発現が毛包、末梢血で発現を示しているのみならず、血液中のAβ 40レベルが野生型サルの約20倍に、Aβ 42レベルが約50倍に増加しており、変異型APP遺伝子を発現していると考えられます。このアルツハイマー病モデルカニクイザルは全身で遺伝子を発現するCAGプロモーターを採用したことから挿入された遺伝子は表現型に影響を与える可能性があります。ヒトのアルツハイマー病と同様に、老人斑の出現から神経原線維変化の形成、神経細胞死へ進展し、認知症を発症するかどうかをこのモデルで確認する必要があります。もし、これが確認できれば、ヒトのアルツハイマー病の進展機構を再現する世界初の動物モデルを得られたこととなり、アルツハイマー病の発症メカニズムを解明し、治療法の開発に役立つことが期待されます。

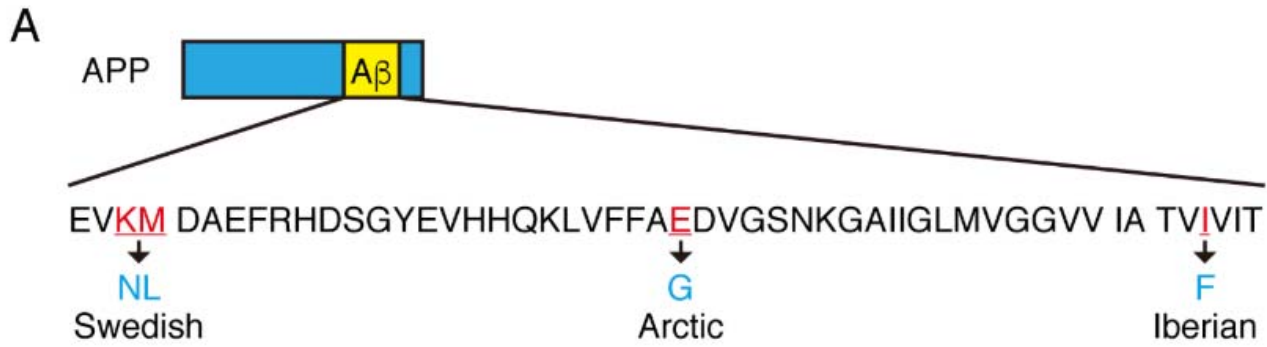


図1. 遺伝子導入に用いたレンチウイルスベクターの構築図

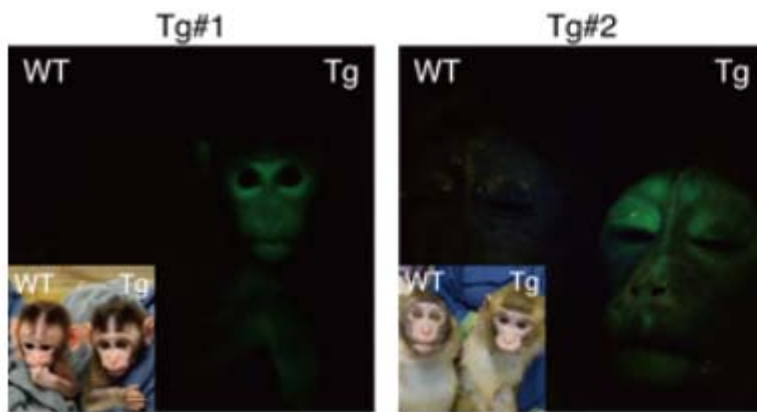


図2. 本研究で作出されたアルツハイマーモデルマウス

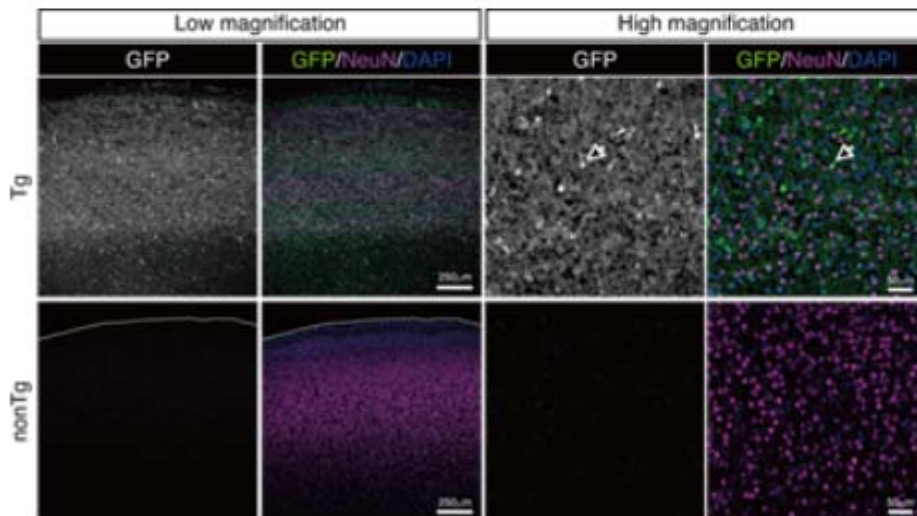


図3. 流産胎仔でのGFPの発現。神経細胞（NeuN陽性）でGFPの発現が確認された（矢印）

| | A β 40 (pM) | A β 42 (pM) | A β 42/A β 40 |
|------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| WT | 25.2 | 1.4 | 0.06 |
| Tg#1 | 55.5 | 61.5 | 1.11 |
| Tg#2 | 42.6 | 64.7 | 1.52 |

表 1. 野生型サル (WT) と遺伝子組換えモデルサル (Tg#1とTg#2) における血中A β 40, A β 42レベルとA β 42/A β 40比

文責

動物生命科学研究センター 客員講師 清田 弥寿成