	シリーズ名	モデルマウスを用いた神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発
	所属・役職・氏名	認知症病態学・研究教授・富山 貴美 (TOMIYAMA, Takami)

### <要旨>

認知症や神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発では、その有効性を評価するために、ヒトの病理病態を忠実に再現し、かつ認知機能や運動機能が測れるような疾患モデルが必要となります。私たちの研究室では、代表的な変性性認知症であるアルツハイマー病 (AD) や前頭側頭型認知症 (FTD) のモデルマウスを数種類開発し、これら疾患の発症機序解明や治療薬・予防薬の開発に役立ててきました。受動免疫用の新しいタウ抗体の開発や既存医薬品リファンピシンの広い抗認知症作用の発見などはその成果と言えます。私たちが作製したモデルマウスは、認知症・神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチにおいて有用なツールになると思われれます。

### <研究シリーズ説明>

AD の脳には、アミロイドβ (Aβ) が凝集し細胞外に沈着した老人斑と、タウが過剰にリン酸化され細胞内に蓄積した神経原線維変化という2つの病理変化が現れます。最近では、Aβ凝集体のうち、比較的小さなオリゴマーがAD発症の原因であると考えられています。私たちは、私たちが家族性AD患者から同定したAPPの新しい変異 (Osaka変異) を導入することにより、老人斑を形成せず、Aβオリゴマーが脳に蓄積して病気を発症するADの新しいモデルマウスを開発しました。このマウスは、AβオリゴマーがAD発症の原因であるとするオリゴマー仮説を体現化したモデルとなっています。

変性性認知症にはこのほか、タウまたはTDP-43が脳に蓄積するFTDや、αシヌクレインが蓄積するレビー小体型認知症 (DLB) もあります。私たちは、家族性FTD患者で見つかったタウのイントロン変異を導入することにより、タウアイソフォーム (3リピートタウと4リピートタウ) のバランスが崩れて病気を発症するFTDの新しいモデルマウスも開発しました。さらに昨年は、αシヌクレインが脳に蓄積するパーキンソン病 (およびレビー小体型認知症) のモデルマウスを外部から導入しました。また、TDP-43が蓄積する筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスの導入も検討しています。

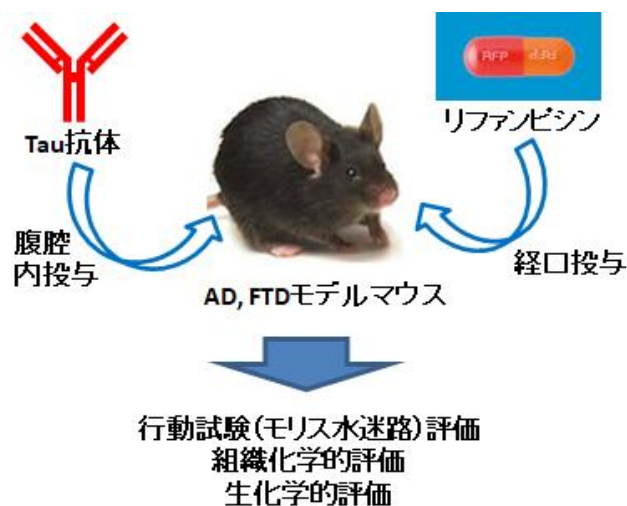
これらのマウスの脳では、患者の脳で起こる病理がほぼ忠実に再現され、加齢に伴って認知機能障害や運動機能障害を示すようになります。新しい医薬品の開発やドラッグ・リポジショニング、さらには新しい診断法の開発に役立つことが期待されます。

### <アピールポイント>

認知症や神経変性疾患をターゲットとする医薬品の開発においては、適切な疾患モデルを使うことに加え、そのモデルの病理や認知機能、運動機能を正しく評価することが大切になります。私たちは、組織化学・生化学による病理評価、モリス水迷路による認知機能評価、ロータロッド等による運動機能評価に豊富な経験を有しており、これまでの治療薬・予防薬の開発においても、これらの経験が生かされています。

### <利用・用途・応用分野>

医薬品、機能性食品の開発



<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 富山貴美. タウ免疫療法—現状と展望. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2148-2154, 2017.
2. 富山貴美. ドラッグ・リポジショニングによる抗認知症薬の探索. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2159-2165, 2017.
3. Umeda T., Tomiyama T., et al. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. Acta Neuropathol. Commun. 5, 59, 2017.
4. Umeda T., Tomiyama T., et al. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid  $\beta$  and tau oligomers. Brain 139, 1568-1586, 2016.
5. Umeda T., Tomiyama T., et al. Passive immunotherapy of tauopathy targeting pSer413-tau: a pilot study in mice. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2, 241-255, 2015.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/rounen-neuroscience.shtml>

<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2015/160329-1>

<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2014/6ieoyy>

<他分野に求めるニーズ>

認知症および神経変性疾患の予防・治療・診断法の共同開発、認知症腸内細菌の共同研究

キーワード

アルツハイマー病、神経変性疾患、認知症、モデル動物、A $\beta$ オリゴマー、タウ、抗体