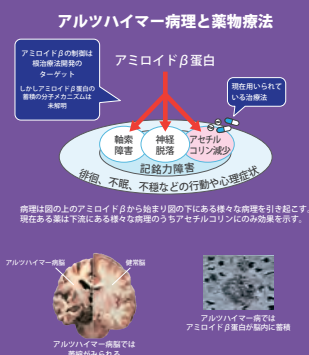


アルツハイマー病の脳病理形成を規定する 遺伝子産物 KLC1 スプライスバリエント E (KLC1E) の発見

武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学

1. イントロダクション INTRODUCTION



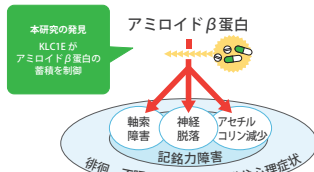
認知症の原因疾患として最も多いのがアルツハイマー病ですが、効果的な治療法や予防法はありません。アルツハイマー病の中心脳病理はアミロイドβ蛋白^{※1}の蓄積ですが、病理形成の分子メカニズムはよく分かっていません。

アルツハイマー病など多くの疾患は、多数の遺伝因子(体質)や環境因子が発症に関与する多因子疾患です。発症に関与する体質を遺伝子レベルで同定することで、発症のメカニズムを分子レベルで明らかにすれば、これまでにない診断法や治療法の開発への道が開けます。

※1 アルツハイマー病の最大の特徴は老人斑(アミロイドプラーク)の沈着であり、その構成成分がアミロイドβ蛋白です。

2. この研究の意義

アルツハイマー病理の出発点を制御する遺伝子を発見した

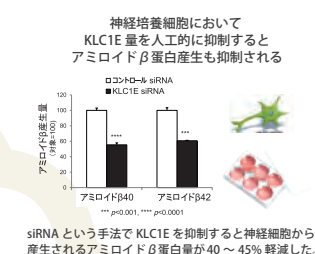
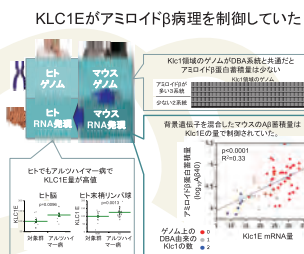


網羅的なmRNAの発現解析によってマウスの体質差を明らかにすると、この独自の新しい研究戦略で、多因子疾患の重要遺伝子が発見できました。KLC1E^{※2}という遺伝子産物がアルツハイマー病の病理過程の最上流にあるアミロイドβ蛋白の蓄積量を規定していました。本研究結果はアルツハイマー病の根本治療薬開発に向けた新たな基盤になる知見となります。

※2 細胞内輸送を担う重要な分子として知られるKLC1に関連するタンパク質の1つです。

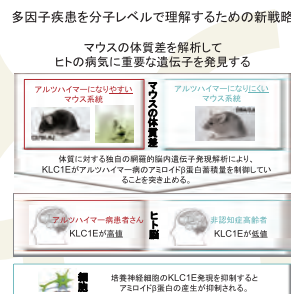
4. これまでにわかったこと RESULTS

マウスのアルツハイマー病のなりやすさを解析することで、アミロイドβ蛋白の蓄積を制御する遺伝子KLC1Eを突き止めました。次にヒトにおいてもアルツハイマー病脳でKLC1E量が上昇していることを確認しました。さらに神経培養細胞においてKLC1E量を人工的に低減すると、アミロイドβ蛋白産生が抑制されることも解明しました。



3. 研究方法 METHODS

一般に病気のかかりやすさには体質(遺伝因子)が関与しています。そして体質の差異はヒトだけでなくマウスにもあります。本研究ではまず、マウスの系統間^{※3}でアルツハイマー病へのなりやすさに差異があることを発見しました。アルツハイマー病になりにくいマウス系統が持つ背景遺伝子^{※4}の中の、いずれかの遺伝子がアルツハイマー病理を抑制していることになりました。私たちはこのアルツハイマー病理抑制遺伝子^{※4}を突き止めるために独自の組み合わせ解析を行いました。



※3 犬には、チワワ、柴犬やゴールデン・レトリバーなど様々な犬種がありそれぞれ体格や性格などが異なるように、マウスにも様々な系統があり毛の色など様々な性質が異なります。

※4 ある生物個体の性質のもととなる遺伝子「全体」の機能や特徴を指す用語です。

5. 今後の展望 FUTURE

本研究によるアミロイドβ蛋白蓄積因子KLC1Eの発見は、細胞内輸送の障害がアルツハイマー病の発症に関与していることを示し、これまでにない診断や治療法の開発につながります。また私たちの考案した「マウス体質差の網羅的発現解析によるヒト疾患の解明」という研究戦略は、アルツハイマー病に限らず多くの多因子疾患の関連遺伝子特定に応用可能です。