

【背景と目的】 酸化ストレスは、Alzheimer 病(AD)をはじめとする神経変性疾患の原因の一つであり、発症や進行に重要な役割を果たしていると言われている。実際、AD 患者やモデルマウスの脳で酸化ストレスの蓄積が多く報告されており、軽度認知障害(MCI)の段階でも酸化タンパク質や酸化脂質の増加がみられている。今回、酸化ストレスが AD の認知機能や脳の病理組織学的変化に影響を及ぼすかどうか検討するため、新たな AD モデルダブルトランスジェニックマウスを作製した。

【方法】 AD モデルマウスと酸化ストレス亢進マウスの掛け合わせを行い、ダブルトランスジェニックマウス(APP/DAL)を作製した。AD モデルマウスとしては、スウェーデンの AD 家系でみられる変異 (K670N, M671L) を導入したアミロイド前駆体蛋白質 (APP) を過剰発現するトランスジェニックマウス (Tg2576) を使用した。また、酸化ストレス亢進マウスとしては、優性阻害に働く酵素活性欠損型のアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) を過剰発現するトランスジェニックマウス (DAL101) を使用した。作製したダブルトランスジェニックマウスが今後の AD 研究において有用であるかどうか検証するため、寿命や体重などを記録した。また、APP/DAL の学習記憶能力は、3 ヶ月齢および 6 ヶ月齢時に Y 迷路試験と新奇物体探索試験により解析を行った。更に、病理組織学的変化に関しては、3、6、9、12~15 ヶ月齢時に解剖を行って脳切片を作製し、アミロイド斑(Aβ40、Aβ42)、リン酸化タウ蛋白の沈着(PHF-tau)、アストロサイトの増生(GFAP)により検討した。

【結果】 4 系統(野生型、DAL101、Tg2576、APP/DAL)のマウスは、いずれも 120 日齢頃から徐々に死亡する傾向にあったが、240 日齢以降に APP/DAL のみ有意に死亡率が上昇した( $P<0.0001$ )。野生型や DAL101 と比較すると、APP/DAL の体重増加は有意に少なかったが( $P<0.0001$ )、各月齢での Tg2576 との体重差は無かった( $P=0.12$ )。

APP/DAL は、他の 3 系統と比較して、既に 3 ヶ月齢において Y 迷路試験と新奇物体探索試験の両方において有意に記憶力が低下していた。アミロイド斑は、Tg2576 では 6 ヶ月齢時には検出されなかったが、APP/DAL においては Aβ40、Aβ42 とともに 6 ヶ月齢で検出された。また、12~15 ヶ月齢では Tg2576 と比較して Aβ40、Aβ42 とともに有意に多かった( $P=0.035$ 、 $P=0.012$ )。リン酸化タウ蛋白は、9 ヶ月齢時には Tg2576 と比較して有意に多く検出された( $P=0.0096$ )。アストロサイトの数は、3 ヶ月齢では DAL と APP/DAL の間に有意差は認めなかったが、6 ヶ月齢以降は、海馬 CA1 領域および大脳皮質において APP/DAL の方が有意に増生していた。

【考察】 Tg2576は9ヶ月齢で、DAL101は12ヶ月齢で記憶力が低下しはじめることから、これらのマウスを掛け合わせた APP/DAL では発症時期がかなり早まることが明らかとなった。更に、過去の報告によると、PS1Tg2576では15～16ヶ月齢、PS2APPでは8ヶ月齢、PS2Tg2576では4～5ヶ月齢、PS1/APPでは4ヶ月齢で認知機能障害が出現するので、これらのダブルトランスジェニックマウスと比べても、より早い時期から発症していることが分かった。

【結論】 ADにおける認知機能障害の発症や病理組織学的変化において酸化ストレスは非常に重要な因子であることが明らかとなった。更に、このダブルトランスジェニックマウス(APP/DAL)は、酸化ストレスを標的としたアルツハイマー病の新しい予防法や治療法の開発において有用なモデルマウスであることが示唆された。