

要 旨

アルツハイマー病に対する効果的な治療法はいまだにない。なぜであろうか？ その理由として「疾患が複雑」「疾患が不均一」「使いやすいバイオマーカーがない」がよく挙げられる。我々はマウスの背景遺伝子と疾患感受性の関係を omics 用いた独自の方法で解析することで、これらの問題を克服しようとしている。

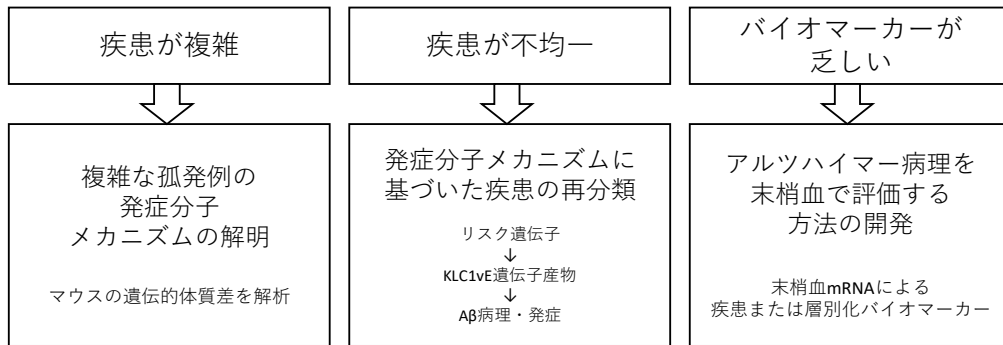
孤発性アルツハイマー病のような複雑な多因子疾患の解明の突破口として GWAS などヒト遺伝子研究が成果を上げつつある。しかしながらヒト遺伝子研究には膨大な研究リソースが必要であり、また同定した遺伝子から機能解析や臨床応用までの道のりは遠い。そこで我々はヒトの代わりにマウスを用いその遺伝的体質とアルツハイマー病のなりやすさの関係を通常の genomics とは異なる omics を用いて解析した。その結果、A β 蓄積量規程遺伝子産物として **KLC1vE** を同定した。**KLC1vE** は培養細胞やヒト剖検脳でもアルツハイマー病理形成にかかわっていることが確認された。

さらに別の omics によりアルツハイマー病リスク遺伝子と **KLC1vE** が密接な関係であることを示した。他グループによる大型 GWAS (Genome Wide Association Study) で同定された機能不明だったリスク遺伝子が **KLC1vE** の発現を制御していることを、培養細胞で確認し、ヒト剖検脳でも支持する結果を得た。このように孤発性アルツハイマー病の新たな発症メカニズム「リスク遺伝子→**KLC1vE**→A β 」が解明されつつある (PNAS 2014 v111 p2638, BioEssays 2015 v37 p131, Human Genet (in press))。

なお、**KLC1vE** は剖検脳だけでなく末梢血でもアルツハイマー病で高値であった。末梢血 **KLC1vE** は「疾患マーカー」よりも「層別化マーカー」としてより重要ではと我々は考えている。つまり不均一なアルツハイマー病患者から特定の生物学的特徴を持つ均一なサブグループを抽出し、その発症メカニズムに対する合理的な治療法の開発 (プレジジョンメディシン) への道を開く可能性がある。

ヒトの遺伝的個人差に比べ、インブレットドマウスを交雑させたマウスの背景遺伝子の個体差ははるかに単純である。そのため我々の方法を用いれば、一研究室レベルでも多因子疾患の疾患修飾遺伝子の同定が可能であった。また genomics ではなく transcriptomics を解析の基盤とすることは、遺伝子同定後の機能解析を容易にした。なぜなら遺伝子発現がどのように変化するとき発症を促すかが、遺伝子同定時にすでに明らかのためである。このように我々の研究戦略は疾患修飾遺伝子同定から発症メカニズムの解明やバイオマーカー開発までを効率的に行うのではないかと考える。

なぜアルツハイマー病の効果的な治療法は未だない？



複雑なアルツハイマー病を分子レベルで再整理して解決法を見つけ出す！