

要 旨

アルツハイマー病は病理学的に①老人斑 (A β 沈着) ②神経原線維変化 (タウ蓄積) ③神経変性 (神経細胞死) の存在によって定義される。認知症の症状は、神経変性を伴う神経回路の破綻が直接の原因であると推測される。神経細胞は分裂後細胞であるので、いったん変性すると基本的に再生は難しい。言い換えれば、アルツハイマー病は発症した時点で神経変性が不可逆的に進行しており、完全に治療することが難しい疾患である。

また、根本的原因物質 A β は、発症の約 20 年前に蓄積を開始することが分かっている。A β 病理が存在しながら認知異常が認められない 10~20 年の期間を前臨床性アルツハイマー病 (Preclinical Alzheimer's disease) と称する。これは、感染症にたとえれば「潜伏期間」と言ってよいだろう。

発症してからの完治が難しいとすると、その前段階である前臨床性アルツハイマー病を予防的とする先制医療が、もっとも合理的な戦略であると考えられる。この先制医療を可能にするためには、①前臨床性アルツハイマー病のバイオマーカーの同定②予防薬の分子標的の同定が必要である。

現在知られるバイオマーカーは、アミロイド PET や髄液 A β ・タウ定量などがあるが、3,000 万人を超える高齢者をスクリーニングすることは難しい。やはり、簡便に定量することが出来る血液バイオマーカーが必要である。我々は、次世代型アルツハイマー病研究モデルを用いて血液バイオマーカーを探索し、候補を見いだした。現在、ヒトサンプルを用いて評価を行っている。

予防薬の分子標的については、我々が同定した A β 分解酵素ネプリライシン活性を制御する因子として、ソマトスタチン受容体を同定した。ソマトスタチン受容体は創薬に最も適した GPCR であるので、副作用の少ない予防薬の開発に発展することが期待される。

参考文献

1. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, **Saido TC**. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin. *Science* (2001)292: 1550-1552.
2. Saito T, Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Takano J, Huang S-H, Suemoto T, Higuchi M, **Saido TC**. Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide, A β 42, through modulation of proteolytic degradation. *Nat Med.* (2005) 11: 434-439.
3. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, Iwata N, **Saido TC**. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* (2014) 17: 661-663.
4. Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, Nagata K, Saito T, De Strooper B, Hardy J, Vassar R, Winblad B, **Saido TC**. (2017) APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.*, 36, 2473-2487.
5. Hashimoto, S., Ishii, A., Kamano, N., Watamura, N., Saito, T., Oshima T, Yokosuka M, **Saido, T.C.** (2018) Endoplasmic reticulum stress responses in mouse models of Alzheimer disease: overexpression paradigm versus knock-in paradigm. *J. Biol. Chem.*, ;293(9):3118-3125.
6. Generation of *App* knock-in mice reveals deletion mutations protective against Alzheimer's disease-like pathology. 286. Nagata, K., Takahashi, M., Matsuba, Y., Okuyama-Uchimura, F., Sato, K., Hashimoto, S., Saito, T., **Saido, T.C.** (2018) *Nat Commun*, 4;9(1):1800.