

アルツハイマー病の病態モデルマウスにおける
小胞体ストレスと新規神経変性誘導因子 PRMT8 の作用

(Evaluation of the Role of Endoplasmic Reticulum Stress and
Novel Neurodegeneration Inducing Factor PRMT8
in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease Model Mouse)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
獣医学専攻博士課程平成 27 年入学

石井 綾乃

(指導教授：横須賀 誠)

アルツハイマー病 (AD) を含む神経変性疾患は、治療法の早期開発が望まれる難治性疾患群である。AD の発症機序として、アミロイド β ($A\beta$) の蓄積 (アミロイド病理) を引き金に、Tau の過剰リン酸化・凝集 (タウ病理) が生じ、神経変性・細胞死に至るという仮説が提唱されているが、その機序は解明されていない。

家族性 AD 患者では $A\beta$ 前駆体タンパク質 (APP) や、 $A\beta$ の切断に関与するプレセニン 1 (PS1) 遺伝子に変異があることから、これらの遺伝子を過剰発現させた AD 病態モデルマウスが使用されている。しかし、これらのマウスでは膜タンパク質の過剰発現に起因する小胞体ストレス上昇などが問題視されている。本研究では、これら AD 病態マウスにおける問題点の検証と、 $A\beta$ 仮説の分子機序解明を目的に、以下の 2 つの研究を行った。

研究 1 では、AD 病態と小胞体ストレスの関係を検証するために、複数系統のアミロイド病理とタウ病理の病態モデルマウスで $A\beta$ 蓄積や変異型 PS1 の発現等が小胞体ストレスに与える影響を検討した。その結果、小胞体ストレスマーカーの発現量は、野生型マウス、APP の過剰発現を伴わずに $A\beta$ 蓄積を示すマウス、APP 単独の過剰発現マウス、タウ病態マウスの間で差がないことが判明した。一方、変異型 PS1 を発現するマウスでは小胞体ストレスの上昇が認められた。以上より、アミロイド病理とタウ病理は必ずしも小胞体ストレスを惹起しないことが示唆された。また、APP と PS1 の二重遺伝子変異マウスで見られる小胞体ストレス上昇は、アミロイド病態とは直接関係せず、変異型 PS1 の発現によるものと考えられた。

研究 2 では、アミロイド病理に付随して Tau との相互作用が変動する因子として同定されたアルギニンメチル基転移酵素 (PRMT8) に注目し、PRMT8 が神経変性に与える影響を検証した。AD 病態モデルマウスである、*App*^{M-G-F} マウスと *MAPT* KI マウスを掛け合わせた double KI (dKI) の PRMT8 遺伝子を欠損あるいは増加させ、AD 病態への影響を検討した。その結果、PRMT8 遺伝子を導入した dKI マウスでは、神経炎症の増加とアポトーシス経路の活性化、空胞変性様の組織変化が認められた。しかし、PRMT8 遺伝子を導入したタウ欠損マウスでも同様の変化が見られた。このことから、PRMT8 が誘導する神経変性には必ずしもタウ病理は必要なく、PRMT8 は直接神経変性を誘発する因子である可能性が示された。

本学位研究は、AD を含む神経変性疾患の基礎研究に新しい所見を提供するものだと考えられる。