

## 論文審査の結果の要旨

### Oxidative stress accelerates amyloid deposition and memory impairment in a double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease

Alzheimer 病モデルダブルトランスジェニックマウスにおいて  
酸化ストレスがアミロイド沈着や認知機能障害を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 神経・腎臓・膠原病リウマチ学分野  
大学院生 金丸 拓也

Neuroscience Letters (2015) 掲載予定 (Epub 2014 Dec 18)

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、発症や病態の進行に重要な役割を果たしている。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とともに、予防薬と治療薬に有用な新たな AD モデルダブルトランスジェニックマウスを作製した。

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。

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。

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 とも有意に多かった(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。

本研究によって、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 AD 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、さらに、発症が他のモデル動物よりも早いので研究用のモデル動物として優れていることが示された。

第二次審査では、多方面から全般に亘り質疑がなされ、それぞれに対する的確な回答がえられ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、AD の発症と治療に関する基礎研究として価値ある論文と判断された。以上より、本論文は学位 (博士) 論文として十分に価値あるものと認定した。