

若年性アルツハイマー病の病態を解明

＜IPS細胞技術を用いた先制医療開発へ道筋＞

近藤孝之^{*}、19名、日比野俐、町支臣成、17名、高橋良輔^{*}、
岩田修永^{**}、山中伸弥^{***}、井上治久^{*}

Cell Stem Cell, **12**, 487-496 (2013)

Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness

Takayuki Kondo^{*}, Masashi Asai, Kayoko Tsukita, Yumiko Kutoku, Yutaka Ohsawa, Yoshihide Sunada, Keiko Iwamura, Naohiro Egawa, Naoki Yahata, Keisuke Okita, Kazutoshi Takahashi, Isao Asaka, Takashi Aoi, Akira Watanabe, Kaori Watanabe, Chie Kadoya, Rie Nakano, Dai Watanabe, Kei Maruyama, Osamu Hori, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Tatsutoshi Nakahara, Hiroyuki Hioki, Takeshi Kaneko, Motoko Naitoh, Katsuhiro Yoshikawa, Satoko Yamawaki, Shigehiko Suzuki, Ryuji Hata, Shu-ichi Ueno, Tsuneyoshi Seki, Kazuhiro Kobayashi, Tatsushi Toda, Kazuna Murakami, Kazuhiro Irie, William L. Klein, Hiroshi Mori, Takashi Asada, Ryosuke Takahashi^{*}, Nobuhisa Iwata^{**}, Shinya Yamanaka^{*}, and Haruhisa Inoue^{*}

ABSTRACT: Oligomeric forms of amyloid- β peptide (A β) are thought to play a pivotal role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), but the mechanism involved is still unclear. Here, we generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) from familial and sporadic AD patients and differentiated them into neural cells. A β oligomers accumulated in iPSC-derived neurons and astrocytes in cells from patients with a familial amyloid precursor protein (APP) mutation and sporadic AD, leading to endoplasmic reticulum (ER) and oxidative stress and DHA responsiveness may help explain variable clinical results obtained with the use of DHA treatment and suggests that DHA may in fact be effective for a subset of patients. It also illustrates how patient-specific iPSCs can be useful for analyzing AD pathogenesis and evaluating drugs.

抄録 若年性（家族性）アルツハイマー病（AD）の原因遺伝子であるアミロイド前駆体タンパク質（APP）に遺伝子変性をもつ患者さんと、家族歴のない高齢発症 AD の患者さんの皮膚から iPSC 細胞を作成し、大脳の神経系細胞に分化誘導させた。その解析の結果、APP-E693 Δ と呼ばれる変異があると、アミロイドベータ（A β ）が細胞内に

蓄積し、小胞体ストレスと酸化ストレスを引き起こし、細胞死を生じやすくすることを明らかにした。さらに、遺伝子解析により、酸化ストレスに応答する遺伝子群の発現が増加していることをつきとめ、また活性酸素が増加していることが分かり、そのため細胞内 A β オリゴマーをもつ AD の神経系細胞内部では細胞内酸化ストレスが引き起こされ、それに対して細胞が対抗し、細胞内環境を正常化しようとしている機構を提唱した。これらの細胞内ストレスは A β の合成阻害剤の β -セクレターゼ阻害剤 (BSI) により A β を取り除くと改善されることが分かり、活性酸素の生成阻害剤や小胞体ストレスを軽減する化合物を添加し、小胞体ストレスに対する治療効果を調べた結果、低濃度の DHA で細胞ストレスを改善することを明らかにしている。しかし、DHA 処置が適切でない AD の可能性もあるので、病態特性に応じた先制治療戦略が必要であることを報告した。

* Graduate School of Medicine, Kyoto University

京都大学大学院医学研究科

Center for iPS Cell research and Application (CiRA)

京都大学 iPS 細胞研究所

** Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科