

M20240131\_03\_Indiana

## アルツハイマー病のリスクを変える新たな遺伝子変異を特定

インディアナ大学(IU)医学部の専門家が率いる画期的な研究は、アルツハイマー病の遺伝的基盤に新たな光を当てた。ヒトの遺伝学研究に根ざした研究チームは、脳の免疫細胞で機能する重要な遺伝子に重大な変異があることを発見し、アルツハイマー病のリスクを高める可能性があるとしている。

研究チームには、スターク神経科学研究所内の数人の IU 研究者が含まれていた-アルツハイマー病研究の Martin 教授、Gary Landreth。Bruce Lamb、Stark Neuroscience Research Institute、エグゼクティブディレクタ。Stephanie Bissel、遺伝学助教授。Kwangsik Nho、PhD、放射線学および画像科学の准教授。Adrian Oblak、放射線学および画像科学の助教授。

この研究成果は、学術誌「Immunity」に掲載された。

医学神経科学大学院プログラムの卒業生、Andy Tsai Ph.D は、博士論文を含む研究の原動力だった。現在、スタンフォード大学医学部の博士研究員である Tsai は、アルツハイマー病の謎の解明に大きく貢献している。

研究の焦点は、脳の免疫応答の中心であるミクログリアに複雑に絡み合ったホスホリパーゼ C  $\gamma$  2(PLCG2)遺伝子を中心に展開した。この遺伝子の生物学的働きの解析によって発見されたこの遺伝的異常は、特定のまれな変異の影響を示した。この研究では、M28L 変異株がアルツハイマー病の感受性を高めたのに対し、P522R 変異株はリスク低減効果を示したことがわかった。

NIH の資金提供を受けた MODEL-AD センタが開発したアルツハイマー病の革新的なマウスモデルにより、研究者は調査結果を実証することができた。リスクを低減する遺伝子変異を持つ免疫細胞はアミロイド斑の減少を示し、リスクを上昇させる変異体を

持つ免疫細胞はプラークの蓄積が急増した。この研究は、ミクログリア内の免疫細胞の挙動におけるこれらの変化を指揮する特定の遺伝子クラスタを明らかにした。

ミクログリアは、感染症、毒素、損傷に対する脳の防御の最前線と見なされることが多く、病気の感受性に影響を与える重要な役割で注目を集めている。

「ミクログリアの反応はニューロンに影響を及ぼし、ニューロンは学習能力と新しい記憶の形成能力に影響を与える」(Landreth)。

スターク神経科学研究所内の広範な共同研究により、遺伝子の意味合いを包括的に評価することができた。これには、アルツハイマー病に関する動物モデルからの前臨床データと実際のヒトデータとの比較が含まれていた。

「これは、スタークでしか成し遂げられなかったコラボレーションである。われわれはヒトの遺伝学を用いて、そのメカニズムを調査し、特定した。実際にそうした」(Landreth)。

この研究の最も重要な点は、ミクログリア免疫応答の重要な役割と、それが疾患リスクにプラスまたはマイナスの影響を与える可能性を説明することにある。この発見は、アルツハイマー病の理解を再構築し、NIH が資金提供する TREAT-AD センタが追求している標的治療への道を切り開くことが期待されている。