

【総 説】

アルツハイマー病研究の今後の展望

齊藤 貴志、西道 隆臣

理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経蛋白質制御研究チーム

要約

アルツハイマー病 (AD) は、少子高齢化の進む我が国において一刻も早く克服すべき大きな社会問題となっている。世界中で研究が進められているものの、予防・治療・早期診断・発症遅延法の確立は未だにほど遠いのが現状である。研究を展開するには、確かな仮説を立証する必要がある、それを立証するためには蓋然性の高い研究手法とツールが必要となるのはどの研究でも同様である。ADでは、アミロイドカスケード仮説が長い間支持されてきたが、最近この仮説が揺るぎないものであることが確認された。一方、既存の AD モデルマウスによるこれまでの検討結果を是正し、新たな AD モデルマウスの使用にパラダイムシフトする必要性も生じている。さらに、AD 病態形成機構を神経単独ではなく、脳内環境相互作用の視点で捉え直す必要性にも迫られている。本稿では、我々の最近の知見を交え、アルツハイマー病研究の今後についての展望を覗きたい。

キーワード： Alzheimer's disease (AD), aging, amyloid cascade hypothesis, amyloid- β peptide ($A\beta$), AD model mouse

1. はじめに

AD は、1907 年にドイツの A. Alzheimer 博士から初めて報告された疾患で、進行性の老年性認知症の主要なものである。特に、AD 患者の大部分を占める孤発性 AD の最大の危険因子は“加齢”であり、少子高齢化の進む我が国において今後益々深刻な問題を呈する大きな社会問題である。しかしながら、現在までに本邦で承認され使用されている AD 治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示すドネペジル (アリセプト)、ガランタミン (レミニール) およびリバスチグミン (リバスタッチパッチ) と NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体拮抗薬で、AD 症状の中度～重度の患者を対象としたメマンチン (メマリー) の 4 種類のみである。これら薬剤は、1～2 年で効果が得られなくなるような対症療法に留まっているのが現状であり、根本治療に直結する新規創薬標的を見いだすことで根本的な予防・治療・発症遅延法を確立することが切望されている。一方で、患者の介護者における社会生産性の低下やメンタルケアも重要な課題となっている。記憶障害を中核症状とする AD では、徘徊や介護者への依存・攻撃性などの周辺症状がもたらす介護者の疲弊が増悪化しており、こ

れら周辺症状の緩和を目指すプライマリケアを重点的に推し進める政策も進行している。AD を克服するための道のりは非常に厳しいのが現状であり、これまでの研究の問題点や方法論を見つめ直し、打開していくことが重要だと考えられる。

2. AD 病理とアミロイドカスケード仮説

AD 患者脳の MRI 撮影では、神経変性・細胞死に伴う強度の萎縮が認められる。この剖検脳を用いた膨大な病理学的解析から、AD 患者脳には、“老人斑”と“神経原線維変化”という二大病理が存在していることが明らかとなっている。それぞれの病理構成成分の主体は、アミロイド β ペプチド ($A\beta$) および過剰リン酸化タウタンパク質の凝集体であり、 $A\beta$ の凝集・蓄積は神経細胞外 (脳実質)、タウの凝集・蓄積は神経細胞内で認められている。病理学的時系列から、AD 患者の大脳皮質では発症の数十年前から $A\beta$ 蓄積が始まっており、次いでタウの蓄積が認められることが知られていた。一方、遺伝性である家族性 AD の原因遺伝子変異が、 $A\beta$ の前駆体タンパク質 (Amyloid precursor protein: APP) の遺伝子や、APP から $A\beta$ を酵素学的に切り出す際に関与する γ -セクレターゼ複合体の酵素本体であるプレセニリンの遺伝子から相次いで同定された。このことは、 $A\beta$ の産生・蓄積が AD 発症の引き金である可能性を示しており、アミロイドカスケード仮説として広く支持されてきた。すなわちアミロイドカスケード仮説とは、 $A\beta$ の蓄積 (老人斑の形成) を引き金とし、タウの蓄積

連絡先：〒 351-0198

埼玉県和光市広沢 2-1

TEL：048-462-1111

E-mail：takasai@brain.riken.jp

(神経原線維変化)、次いで神経変性・神経細胞死へ至るという一連のカスケードにより AD 病理を形成し発症するというものである (図1 中囲まれた部分)。しかし、病理間のカスケードを司る機構は、未だに明らかにされていない (図1の“?”)。最近、A β の内部配列に変異を有する家系の一つに、その変異の影響で A β の産生が低下し、A β の凝集能も低下し、最終的にアルツハイマー病の発症が遅延するという報告がなされた [1]。大変興味深いことに、この変異の家系では、正常老化における認知機能の低下も抑制されていることが明らかとなり、A β が正常老化における認知機能を制御していることも強く示唆された。これら結果は、アミロイドカスケード仮説をより強固に支持するものとなった。

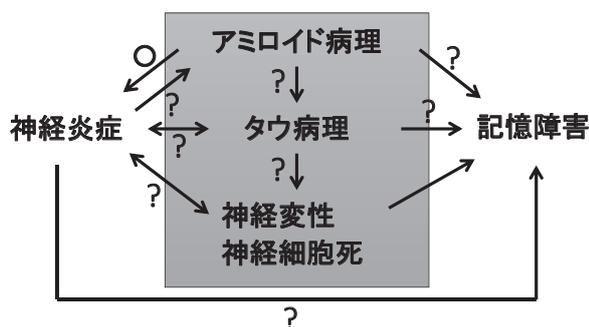


図1 アミロイドカスケード仮説と AD 病態

最近アメリカで展開されている家族性 AD 家系のボランティアによる Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究でも [2]、AD 発症の約 25 年前から A β 蓄積がはじまり、発症の 15 年前からタウの蓄積がはじまることが示された。また、A β の蓄積がはじまってから病気を発症するまでは、患者本人には全く自覚症状がなく、A β が溜まりはじめていながらも自覚症状がない期間を前臨床性アルツハイマー病 (preclinical AD) とする概念も確立された。すなわち、A β やタウの凝集・蓄積をいかに抑制するか、特に preclinical AD の段階からどう抑制するかという方法が、AD に対する根本的な予防・治療法の確立に重要であると考えられる。

3. AD 危険因子

孤発性 AD の最大の危険因子は加齢である。一方で、遺伝的背景による最も高い危険因子として広く知られているのはアポリポ蛋白 E (ApoE) である。ApoE 蛋白には ϵ -2, ϵ -3, ϵ -4 の 3 つのサブタイプがあり、 ϵ -4 アリルをもつ人が他のアリルを有する人よりも数倍高いリスクをもつことが知られている [3]。また、女性ではさらに大きな影響を示すといわれている [3]。しかし、これまでの解析では、ApoE4 がどのように AD のリスク増加に関与しているかの結論が得られておらず、世界中で解析が進められている。一方、 ϵ -4 アリルを持たない人も AD を発症することから、ApoE 以外の危険因子・遺伝子の探索が世界中で行われてきた。次世代シーケンサーの開発により加速度的に解析が進んだ Genome

Wide Association Study (GWAS) により、PICALM, BIN1, ABCA7, CLU, CR1, MS4A, CD2AP, EPHA1[4], SorL1[5], TREM2[6], などの AD 危険因子が見いだされている。さらに最近では、PLD3 などのレアバリエーションの発見も相次いでいる [7]。しかし、今年開催された Alzheimer Association International Conference 2014 では、GWAS 解析も終盤を迎えた感があり、めぼしい危険因子の発見には至っていないようであった。見いだされていた様々な危険因子の機能解析も進んでおり、特に SorL1 は、レトロマーの概念に関与しておりエンドソームリサイクリングに重要な役割を果たしていること [8]、また PICALM も、 γ -セクレターゼのエンドサイトーシスを制御することで A β の産生を調節していることが明らかとなってきている [9]。また Clusterin は、細胞外シャペロンとして作用することで A β 42 の毒性を抑制することも報告されている [10]。さらに、自食作用 (オートファジー) の鍵因子である Atg-7 の欠損マウスと AD モデルマウスの交配種の結果から、A β の産生・分泌と自食作用や細胞内輸送に関連性があることも明らかとなっている [11]。これら危険因子とされる分子の機能異常の多くは、A β の産生や毒性・細胞内輸送等の障害に集約されており、A β そのものだけでなく A β に関わる因子の異常が、病態遺伝学的にも AD の発症に強く関与していることが明らかとなってきた。

4. A β ワクチン・抗体療法の結果と今後

ここ数年で、AD 治療候補薬の臨床試験・治験が世界中で行われてきたが、有望視されていたほとんどのケースで失敗や中止に終わっている。特に、製薬会社が注力してきた A β ワクチンや A β に対する抗体療法の治験中止は、少なからぬ衝撃を与えた。A β を標的としても AD の予防・治療は困難である可能性がよぎったからである。一方で、これら治験が失敗や中止に至った背景には、臨床試験や治験に介入するタイミングの妥当性についての問題が指摘されている。上述したように、A β は発症の数十年前から脳内に蓄積しており、病気を発症した時点ですでに不可逆的な神経変性・神経細胞死まで至っており、そのような状況で A β の除去法を適用しても効果が得られないというものである。臨床試験に介入するタイミングが遅すぎたという結論であり、この結論から、未発症の家族性 AD 家系キャリアのボランティアに対し発症前から A β 除去法を適応する Alzheimer's Preventive Initiative (API) 臨床研究が展開されている [12]。さらに、70 歳以上の preclinical AD の方 (高リスクだが無症状の方) を対象に、A β 抗体療法を適用し、アミロイドカスケードを食い止められるか否かを検証する A4 トライアルも展開中である [13]。これらが実証されれば、A β 除去による病状の改善・発症抑制という概念実証 (proof of concept: POC) が確立されるだろう。すなわち、高額な費用がかかる A β 抗体療法に替わる A β を標的とした創薬展開の意義が証明されることになるため、世界中から大きな関心が寄せられている。

5. Aβの産生・蓄積を阻害する戦略

Aβ産生機構が明らかとなり、APPからAβを切り出す酵素(β-セクレターゼおよびγ-セクレターゼ)に対する酵素阻害剤や酵素修飾剤の開発に力が注がれてきた。しかし、β-セクレターゼやγ-セクレターゼが、APP以外の分子も基質としていることから様々な副作用が懸念されている。実際に、いくつかのγ-セクレターゼ阻害剤・修飾剤が臨床試験で用いられたが、その副作用により中止をやむなくされている。現在、副作用の少ないセクレターゼ阻害剤の開発が進められており、結果が待たれている。この副作用を払拭する一つの方法として、基質側に着目した画期的な方法も見いだされている。APPのAβ領域に選択的に結合するペプチドによりAβ選択的な産生抑制をもたらす方法で、他の基質には影響しない特異的な作用であることから今後の展開が注目されている[14]。一方、Aβの分解を促進する方法についても解析が進められている。孤発性ADでは、家族性ADのようにAβの産生速度の増加は認められていないことから、筆者らの研究室ではAβの分解・代謝系に着目してきた。中性エンドペプチダーゼであるネプリライシンが、Aβの主要分解酵素であることが明らかとなり[15,16]、ネプリライシンの脳内での発現・活性が、加齢依存的に低下していることが明らかとなった[17-19]。次いで、神経ペプチドの一つソマトスタチンがネプリライシンの活性・局在を制御していること[20]、ネプリライシンの細胞内ドメインのリン酸化状態がネプリライシンの細胞膜局在化規定していること[21]など明らかにされており、ネプリライシン活性化によるAβ分解促進のための薬理的な創薬標的が見いだされている。さらに、ネプリライシンの発現増加をもたらす遺伝子治療法も開発され[22]、今後の展開が期待されている。

6. Aβの分子種

AβはAPPからβ-, γ-セクレターゼによる2段階の切断により生じる生理的なペプチドで、40アミノ酸からなるAβ40と、ADの主要毒性因子であり42アミノ酸からなるAβ42の2種類が主として存在することが知られている(図2)。また、見過ごされてきたAβ重種として、量はAβ42よりも少ないが、神経毒性・凝集性がAβ42よりも高いAβ43も患者の脳内に蓄積していることが明らかとなっている[23]。これらAβ種は、プレセニリンによるγ-切断においてその長さが規定されている。Aβ40の産生は、Aβ49→Aβ46→Aβ43→Aβ40、またAβ42は、Aβ48→Aβ45→Aβ42→Aβ38のように、長鎖のAβから3アミノ酸ずつ段階的に切断を受けており(Aβ38への切断のみ例外)、プレセニリンによるAβ産生機構は、厳密に制御されている[24,25]。そしてプレセニリンの家族性AD変異は、その大部分が、Aβ42(一部Aβ43も)の産生量・比率を高める効果を付加している[23,26]。一方、Aβ産生後に修飾を受けるAβ種も確認されている。AβのN末端側の3位からはじまり、そのグルタミン酸が環化しピログルタミン酸となったAβ3pE-x種は、AD患者の脳

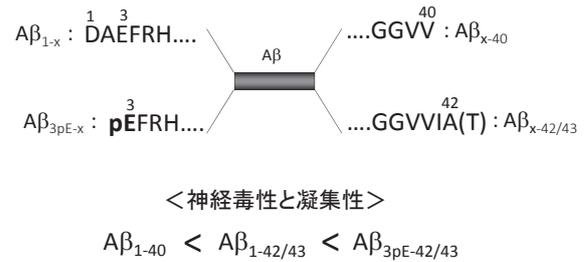


図2 Aβの末端構造と毒性・凝集性

内で高頻度に蓄積しており、高い神経毒性と凝集性を示すとされる[27]。このように、様々なAβ種がAD脳には蓄積していることから、Aβ抗体療法では、どのAβ種を標的とするか?という抗体の選択性が重要な要素となる[28]。

7. ADモデル動物

どの疾患研究でもそうであるが、AD研究を遂行するためには、適切なモデル動物が必要不可欠であることは言うまでも無い。上述してきたように、アミロイド仮説に則ることが、モデル動物作製の近道であると考えられたことから、1995年を皮切りにAPP遺伝子を過剰発現させたAPPトランスジェニック(APP-Tg)マウスが作製されてきた。さらに、単独のAPP遺伝子変異だけでなく複数の変異を同時に挿入したり、APPだけでなく遺伝子変異を導入したプレセニリンの過剰発現を組み合わせたりと様々なモデルマウスが作製されてきた。しかし、APP過剰発現に基づくADモデルマウスには重大な問題点が内包されており、これまで行われた膨大な実験検討が、果たしてどれくらい正しい評価を行えたのか?という不確定要素が存在していることが懸念されている。APP-Tgマウスでは、表1に具体的に示すようにAPPを過剰発現させることでADモデルマウスとして多くの弊害が生じる。すなわち、APP-Tgマウスは、Aβの毒性以外の様々な表現型を複合したマウスであり、どの因子の影響を反映したマウスであるのか全く分からないマウスであることが分かる(図3)。しかもAPP-Tgマウスは、患者とは異なったアミロイド病理を呈している(図4)。

最近、筆者らは、上記問題を解決した新規ADモデルマウスの開発に成功した[29]。APPノックインマウス(APP-KI)は、APPの過剰発現を伴わずに家族性AD変異(Swedish変異とIberian変異)をノックイン手法によりマウスに導入したもので、APPの発現量とそのプロセッシングは、野生型と同等であるにも関わらず(図3)、患者と同様のAβ種が蓄積する蓋然性の高い病理を呈する(図4)。また、APP-KIマウスは、APP-Tgマウスで見られる気性の荒さや原因不明の突然死も起こさないため実験系が安定である。神経炎症やシナプスの脱落も伴っており、中老齢から学習能の低下も示している。残念ながら、神経原線維変化から神経細胞死までの病理の再現はできていないが、APP-Tgマウスに置き換わる

表1 APP トランスジェニック (APP-Tg) マウスの問題点

1. APPの過剰発現により軸索輸送の障害が懸念される[33]
2. A β だけでなくAPPおよびその切断断片sAPP, CTF- β / α , AICDも過剰発現しておりそれら断片が他の生理活性を有している[34-36]
3. APP遺伝子の過剰発現であるため細胞特異的なプライシングが阻害される。
4. 人工的プロモーターにより過剰発現させるため、共通の転写因子を必要とする分子の発現にも影響
5. しばしば挿入遺伝子がマルチコピーで宿主動物に組み込まれるため、内因性の遺伝子を破壊する可能性が高い→ホモ接合体での解析は特に好ましくない。
6. ホモ接合体を用いることが出来ないため、他のマウスとの交配が複雑
7. 系統間また世代間で挿入遺伝子の発現にばらつきがあるため結果が一定しない
8. APP-Tgマウスはしばしば原因不明の突然死を起こす→実験計画に支障

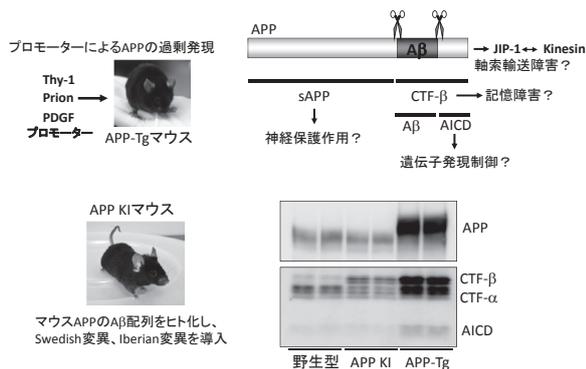


図3 APP 過剰発現による問題点と APP KI マウス

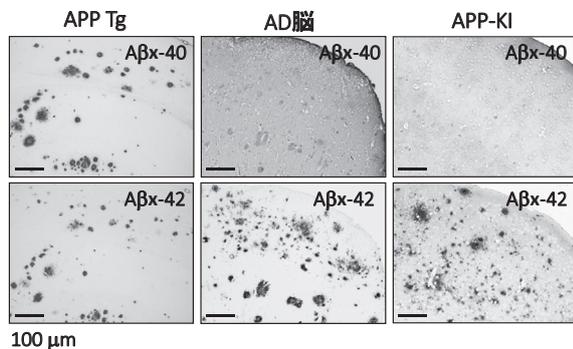


図4 アミロイド病理の比較

非常に有用なモデルマウスである。APP-KI マウスの最大の利点は、単一の APP 遺伝子に対する変異のノックインであるため、他の遺伝子改変マウスとの交配も容易である点が挙げられる。特に、アミロイドカスケードにおける下流の病理を再現するために、ある因子の Tg や KO マウス等と交配することでこれまで不明であった病態機構を明らかにできる可能性を秘めており、目的に応じて様々な応用が可能である。今後、日本発の新規世界基準となるモデルマウスになることが期待され、過去の結果の再検証および研究の正確性の向上と推進速度の向上が期待される。さらに、既存の AD モデルマウスでの検証では、ドロップアウトした候補薬も新規モデルによる再評価で再度日の目を浴びる可能性もあり、創薬の現場でも有用なツールとして機能することが期待される。

8. 神経炎症と AD

疫学的に、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAIDs) を長期服用しているリウマチ患者の AD 発症率が低いことが知られていた。このことから、「炎症が AD 病態を悪化させる要因の一つである」という可能性が指摘されてきた。また、イブプロフェンやスリンダックなどいくつかの NSAIDs が、プレセニリンの機能を修飾する γ -secretase modulator (GSM) として作用していることが明らかとなったことで、AD 発症抑制に対する NSAIDs の作用点が A β の産生調節にある可能性が示唆された。GSM の臨床試験が進む一方で、脳内における免疫機構の重要性も紐解かれてきた。末梢系免疫から隔離された脳での免疫担当細胞とされるグリア系細胞 (アストロサイトやミクログリア) が、アミロイド斑周辺に集積していることは早くから知られていたが、死後脳における病理解析が主流であったため、グリア細胞系のダイナミックな役割は長い間不明であった。近年、AD モデルマウスと各種遺伝子改変マウスとの交配やイメージング手法の進歩に伴い [30]、AD 病態形成には、神経だけでなくグリア細胞系が非常に重要な役割を果たしていることが明らかとなっていった。グリア細胞系は末梢性免疫細胞同様に、脳内危険シグナルに対し炎症性サイトカインやケモカインの分泌およびその収束のための抗炎症性サイトカイン/ケモカインを分泌することが知られている。これら反応は、末梢同様に危険因子の除去および修復といった「炎症」反応として捉えられる。特に、A β の蓄積を危険因子として感受したミクログリアは、インフラマソームの活性化を介して A β の貪食・除去に関与していることが報告された [31]。長期に渡る A β の蓄積状態が、慢性的な炎症を引き起こしていると考えられ、制御バランスが破綻したミクログリアの過活性が脳内組織障害性に関与しているとの考え方も出てきている。また、ミクログリアにも様々なサブタイプに分類されることも明らかとなっており、慢性炎症と AD 病理の関係性の解明はホットピックとなっている。多くの AD 病態解析は、神経細胞を中心とした視点のみで研究展開されてきたが、神経細胞—グリア細胞相互作用を含む脳内環境の相互作用解析として捉える視点が重要性であると考えられる。

9. おわりに

本稿では、AD発症のトリガーとなるA β に重きをおいて展開したため、タウ病理に着目した展望まで及んでおらずタウ研究の専門家にご意見を委ねたいが、我が国でも神経原線維変化を形成するタウの病理形成を標的とした創薬研究が精力的に展開されている。特に、タウ病理をPETイメージングにより可視化する方法が開発されたことで、ヒトでの薬効評価も近い将来可能になるであろう [32]。また、AD早期診断を可能にするためのバイオマーカーの探索も世界中で積極的に進められており応用展開が期待されている。いずれにしても、ADに対する根本的な予防・治療法を確立するためには、病態形成機構を明らかにし (図1中の“?”を明らかにし)、創薬標的を見いだすことだと考えられる。本稿をまとめるにあたり、AD研究において、我が国が果たしている役割が非常に大きいことを改めて認識することができ、世界の中でイニシアチブを取って研究を展開するためにも、産官学一体となった研究の推進がよりいっそう重要になると考えられる。

参考文献

1. Jonsson T. et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488: 96-99, 2012.
2. Bateman RJ. et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367: 795-804, 2012
3. 武田雅俊ほか アポリポ蛋白Eと精神神経疾患 *精神神経学雑誌* 113: 773-781, 2011.
4. Harold D. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Gene* 41: 1088-1093, 2009
5. Rogaeva E. et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Gene* 39: 168-177, 2007.
6. Jonsson T. et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368: 107-116, 2013.
7. Cruchaga C. et al. Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease. *Nature* 505: 550-554, 2014.
8. Seaman MNJ. The retromer complex - endosomal protein recycling and beyond. *J Cell Sci* 125: 4693-4702, 2012.
9. Kanatsu K. et al. Decreased CALM expression reduces A β 42 to total A β ratio through clathrin-mediated endocytosis of γ -secretase. *Nature Comm* 5: 3386, 2014.
10. Cascella R. et al. Extracellular chaperones prevent A β 42-induced toxicity in rat brains. *Biochim Biophys Acta* 1832: 1217-1226. 2013.
11. Nilsson P. et al. A β secretion and plaque formation depends on autophagy. *Cell Report* 5: 61-69, 2013.
12. Reiman EM. et al. Alzheimer's prevention initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alz Dis* 26: 321-329, 2011.
13. Sperling RA. et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin ? *Sci Trans Med* 19: 228fs13, 2014.
14. Funamoto S. et al. Substrate ectodomain is critical for substrate preference and inhibition of β -secretase. *Nature Comm*: 4, 2529, 2013.
15. Iwata, N., et al. Identification of the major A β 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nature Med.* 6, 143-150, 2000.
16. Iwata, N., et al. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin. *Science* 292: 1550-1552, 2001.
17. Iwata N. et al. Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. *J Neurosci Res* 70: 493-500, 2002.
18. Yosojima K. et al. Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of beta-amyloid peptide. *Neurosci Lett* 297: 97-100, 2001.
19. Yosojima K, McGeer EG and McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 919: 115-121, 2001.
20. Saito T. et al. Somatostatin regulates brain amyloid- β peptide A β 42 through modulation of proteolytic degradation. *Nature Med* 11: 434-439, 2005.
21. Kakiya N., et al. Cell-surface expression of the major A β degrading enzyme, neprilysin, depends on phosphorylation by MEK and dephosphorylation by protein phosphatase 1a. *J Biol Chem* 287: 29362-29372, 2012.
22. Iwata N. et al. Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci Rep* 3: 1472, 2013.
23. Saito T. et al. Potent amyloidogenicity and pathogenicity of A β 43. *Nature Neurosci* 14: 1023-1032, 2011.
24. Qi-Takahara Y. et al. Longer forms of amyloid β protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by γ -secretase. *J Neurosci* 25: 436-445, 2005
25. Takami M. et al. γ -secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of b-carboxyl terminal fragment. *J Neurosci* 29: 13042-13052, 2009.

26. Kumar-Singh S. et al. Mean age-of-onset of familial Alzheimer disease caused by presenilin mutations correlated with both increased A β 42 and decreased A β 40. *Hum Mutat* 27: 686-695, 2006.
27. Saido TC. et al. Dominant and differential deposition of distinct β -amyloid peptide species, A β N3(pE), in senile plaques. *Neuron* 14: 457-466, 1995.
28. DeMattos RB. et al. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron* 76: 908-920, 2012.
29. Saito T. et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nature Neurosci* 17: 661-663, 2014.
30. Maeda J. et al. In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J Neurosci* 31: 4720-4730, 2011.
31. Heneka MT. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 493: 674-678, 2013.
32. Maruyama, M., et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79: 1094-1108 (2013).
33. Taru H, Kirino Y and Suzuki T. Differential roles of JIP scaffold proteins in the modulation of amyloid precursor protein metabolism. *J Biol Chem* 277: 27567-27574, 2002.
34. Chasseigneaux S and Allinquant B. Functions of A β , sAPP α and sAPP β : similarities and differences. *J Neurochem* 120: 99-108, 2012.
35. Pardossi-Piquard R and Checler F. The physiology of the b-amyloid precursor protein intracellular domain AICD. *J Neurochem* 120: 109-124, 2012.
36. Mitani Y. et al. Differential effects between γ -secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. *J Neurosci* 32: 2037-2050, 2012.

Research perspectives in Alzheimer's disease

Takashi Saito, Takaomi C. Saido

Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia in the world. Recent finding of a protective mutation in amyloid precursor protein (APP) gene strongly established that amyloid β (A β) peptide is the trigger of AD and age-related cognitive decline. On the other hand, animal models of AD are of uttermost importance in preclinical/translational AD research. However existing AD mouse models hamper from artifacts related to the overexpression paradigms used to induce the pathologies. To overcome these limitations, we created novel AD mouse models using a knockin paradigm. These AD model mice will be powerful mouse models in AD research. Furthermore, chronic inflammation in the brain affects higher brain dysfunction upon aging. Since glial cells in the brain controls neuroinflammation which might be involved in AD pathogenesis, it is necessary to stretch that AD pathologies are formed not only by neuronal dysfunction, but also by disruption of "brain environment" including neuronal-glial interaction. This view point has to be considered in the drug discovery for prevention, treatment and delay of onset of the disease. In this review, I would like to describe future prospects of AD research.