

【総説】

新規アルツハイマー病モデルマウス

－加齢性感覚器障害とアルツハイマー病との関連－

津田 玲生

国立長寿医療研究センター、認知症先進医療開発センター

要約

現在、我が国は4人に1人が65歳以上という超高齢社会に突入していることから、高齢者に頻発する認知症や加齢性感覚器障害が社会的な問題になってきている。国内の認知症患者は2050年には1400万人に達すると見られているが、このうちアルツハイマー病（AD）が占める割合は全体の約6割くらいだと云われている。一方、加齢性感覚器障害の代表的な疾患である老人性難聴は、75歳以上の有病率が7割近くになると見積られている。これら高齢者疾患に対する治療薬の開発は、多くの研究機関の努力にも関わらず、これまでのところ成功していない。ADや老人性難聴の発症には時間がかかり、疾患を定量的に判定できる創薬開発に資するモデルシステムが不足していることが要因の一つとして考えられる。筆者らは加齢性感覚器障害とADとの共通点に着目することにより、アミロイドβによる毒性効果を経時的かつ定量的に判定できる新規マウスモデルの確立に成功した。本総説ではモデルマウスを用いたAD研究を解説すると共に、新規ADモデルマウスを用いた治療薬開発の可能性について考えてみたい。

キーワード：Alzheimer's disease, Amyloid-beta, Tau, age-related hearing defect, transgenic mouse

1. はじめに

アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）は、神経細胞の変性に起因した脳の萎縮を特徴とし、老人斑（Senile Plaques）および神経原線維変化（NFTs）といった組織化学的な特徴を有する精神疾患として1906年にドイツの医師、アロイス・アルツハイマー博士により最初に報告された疾患である [1]。疾患患者の約90%が65歳以上になって発症する孤発性AD（Sporadic AD）であるが、65歳以前に発症する家族性AD（Familial AD: FAD）の症例も多く報告されている [2]。このFADの原因因子を解析する過程で、1990年代の前半にAPP, PSEN1/2といった主要な原因因子が次々にクローニングされている [3, 4]。この中で、APPは発症の中心的な役割を持つと予想され、世界中で作用メカニズ

ムの解析が進められている。APPの機能調節に関する詳細はここでは省略するが、重要な点はAPPが複数の酵素群により切断を受け、神経毒性効果を有するアミロイドβ（Aβ）が産生されてくることである（図1A）。APPの発見から20年以上が経過している現在までに、ヒトAPPをマウス脳神経で過剰発現する、ADモデルマウスが世界中で作製され、AD研究に用いられている。これらAPPを発現するモデルマウスは記憶・学習障害を判定できることから、これまでAD研究における中心的な役割を担ってきたが、創薬開発という観点から眺めた場合、問題点も多く含んでいる。AD治療薬開発のためには、ADに伴う神経機能低下を定量的に判定できるシステムの開発が必須であると思われる。これまで筆者らは、高齢者に特有な疾患である、ADと加齢性感覚器障害との共通性に着目し、聴覚器がAβの毒性を判定するのに有用な系を提供してくれる可能性を見いだしてきた [5]。本総説では創薬モデルとしてのADモデルマウスについて従来型のモデルの特徴を中心に述べ、筆者らが最近開発した「創薬開発に特化した新規ADモデルマウス」についても解説したい。

連絡先：津田玲生 〒474-8511

愛知県大府市森岡町7丁目430番地

TEL：0562-46-2311（内線7523）

FAX：0562-46-3157

E-mail：ltsuda@ncgg.go.jp

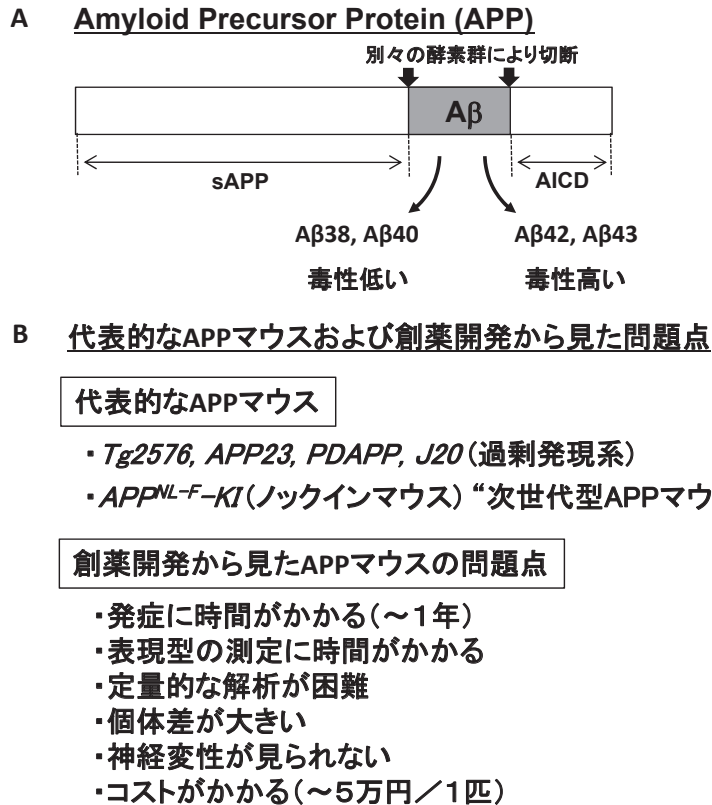


図1 APPの構造および創薬開発から見たAPPマウスの問題点

- A. APPの構造および各種Aβの産生。sAPP=切断により生じる、分泌型のアミロイド前駆体タンパク質種。AICD=APPの細胞内ドメイン。
- B. 代表的なAPPマウスおよび創薬開発から見たAPPマウスの問題点

2. アルツハイマー病の発症

ADの発症にはアミロイドβ (Aβ) と呼ばれる40程のアミノ酸から構成されるペプチドが重要な役割を持つという、「アミロイド仮説」が提唱されている [6]。Aβは前駆蛋白質であるAPPから切断されてくることが知られているが、APPからAβの産生に関する詳細な分子機構に関しては日本人研究者の貢献度も多く、これに関しては総説等を参照していただきたい [7]。APPから産生されてくるAβは切断様式によりAβ38からAβ49まで幾つかの様式が発現していて、神経細胞の毒性についてはAβ42あるいはAβ43が強い神経毒性効果を示し、Aβ38やAβ40は比較的毒性が低いと考えられている (図1A) [8]。Aβペプチドの特徴としては自己凝集性が高くβシートを形成することにより5~10個から構成されるオリゴマーから、繊維状の界面活性剤に対する不溶性な凝集体を形成することが予想され、このAβペプチドの性質がADの神経毒性効果に反映していると考えられている [9]。発症に伴うAβ産生の特徴としては、発症前あるいは発症初期には毒性が低いAβ40が中心に発現していたのが、後期にはAβ42の発現レベルが上昇してくることが観察されており、Aβ42/Aβ40の比率上昇が発症と密接な関係にあることが示されている [10]。これまで述べてきたように、AβのC末端に関しては多様性が報告されているが、N末端は

比較的均一だと考えられていた。しかし、1995年に理研の西道らはAD患者において老人斑に存在するAβのサブタイプとしてN末端の2アミノ酸残基が切断され、最N末端になったグルタミン酸 (E) が環状化 (pE化) されたAβN3pEが存在していることを報告した [11]。AβN3pEはAβよりも毒性が高いと考えられ、最近ではAβによる神経変性誘導の主な作用因子として考えられている [12]。

APP, PSEN1/2と共にADの発症と密接に関係している因子として、Tau (ヒトMAPT) がある。Tauは微少管結合蛋白質として知られ、リン酸化されたフォームがADに伴うNFTの主要構成因子であることが示されている [13]。ADの発症におけるTauの役割に関しては多くの研究報告があるが、Tauの共通した特徴としては、Aβとの共存下でTauのリン酸化が亢進すると同時に神経毒性効果が増強されることが観察されている [14]。さらに、AD患者ではNFTの出現する場所と神経変性が生じる脳の領域との間に相関が見られることから、ADに伴う神経細胞死の誘導に関わっていると考えられている [15]。

ADのリスク因子としては、高齢 (あるいは加齢)、女性、遺伝的背景、教育歴、高血圧、糖尿病、喫煙、脂質異常等が知られ、このうち「加齢はADの最大のリスク因子」だと云われているが、加齢がADの発症にどの

ように関わっているのかは、あまり解っていない。通常の老化でも加齢に伴い認知機能の低下は観察されるが、ADでは認知機能の低下が急速に進行するのが特徴として挙げられる。正常老齢マウスを用いた研究から、A β の産生自体にはあまり変化が見られないが、A β の分解酵素であるネプリライシンの発現レベルが加齢に伴って減少することが報告されている [16]。この他、加齢とADの関係として注目されるのは、オートファジーとの関係である。オートファジーは神経細胞の機能調節でも重要な役割を持つと考えられ、ADの発症に伴うオートファジーの機能低下が観察されている [17]。ショウジョウバエを用いた研究から、加齢に伴ったオートファジー関連遺伝子の発現レベルの低下がA β による神経毒性効果の発現に関わっている可能性が示唆されている [18]。

3. 従来のADモデルマウス—APPマウス

1995年GamesらはヒトAPPをPDGF β プロモーター下で発現させたトランスジェニックマウスに関する報告を行った [19]。その後、多く研究室で類似のトランスジェニックマウス (Tgマウス) が多数作製されて研究されている。これらは基本的にAPPを脳内で過剰発現していることから、“APPマウス”と呼ばれている (図1B)。このAPPマウスではA β の沈着による老人斑の形成や行動試験による記憶・学習障害も観察できることからADの発症メカニズムの解析に有用な系を提供できることが示される一方で、APPの過剰発現による影響が懸念されていた。そこで、2014年に斉藤らは“次世代型のAPPマウス”と呼ばれるTgマウスに関する研究を報告した (図1B) [20]。これはマウスAPP遺伝子座に“ヒト化”マウスAPPをノックイン (KI) で導入したもので、APPの発現レベルが定常レベルであることから、過剰発現による“異常な”状況が避けられる利点があると云われている [20]。

AD治療薬の開発を行う場合、臨床試験に移行する前にはAPPマウスに投与して、記憶・学習障害の改善を調べるのが一般的である。これまで述べてきたように、APPマウスはADの病態の少なくとも一部を反映していると考えられ、発症メカニズムの解明に寄与してきているが、創薬開発という観点からは、いくつか問題点が挙げられる (図1B)。まず、APPマウスの表現型である記憶・学習障害が見られるまでには1年近くの長い時間がかかることが、薬剤検定系としては適していない。さらに、この記憶・学習障害の判定にはモーリス水迷路試験やY迷路試験といった行動試験を伴うことも問題点として考えられる [21]。行動試験は長い測定時間を要すると同時に、マウスのコンディションや環境要因等の僅かな変化も結果に影響し、個体間のバラツキも大きいことから、薬効の定量的な判定が必要な創薬開発には適していない。2000年から2012までの間にADモデルマウスによる薬剤検定をクリアして臨床試験にまで辿り着いたAD治療薬候補は244種類あると云われているが、この中で認可された、いわゆる「勝ち組の薬剤」はたった1種類しかない (しかも、疾患の進行は抑制で

きない、「症候改善薬」と呼ばれる薬剤のみ)、という事実は「創薬開発に資するマウスモデルの欠如」ということと無関係ではないと思われる。さらに、APPマウスの問題点の一つとして、神経変性が観察できないことも挙げられる。APPマウスで神経変性が生じない要因の一つとしては、pE化A β の産生量が少ないことが原因だと思われている。このことを支持するデータとしては、神経変性が見られないAPPマウスと神経変性が見られるAPP/PSEN1マウス (ヒトAPPとPSEN1を同時に脳で過剰発現させたマウス) を比較した場合、APPマウスではpE化A β の産生量が極端に低いことが報告されている [22]。A β からpE化A β が生じるまでにはヒトの場合10年近く時間がかかると云われているが、マウスの寿命は2~3年なので、APPマウスではpE化A β 産生までの時間が足りないのではないかと考えられている。いずれにせよ、創薬開発に資するマウスモデルとしては、A β による神経毒性効果を短時間で定量的にモニターできる解析系の開発が求められている。

4. 加齢性感覚器障害とアルツハイマー病の発症との関係

筆者らは加齢性感覚器障害と認知症の共通性に注目することにより、創薬開発に資するマウスADモデルを作製した [5]。詳しいデータに関しては後述するが、ここでは認知症と加齢性感覚器障害との関係について考えてみたい。加齢性感覚器障害とは嗅覚、視覚、聴覚等の感覚が加齢に伴って機能低下することで、多くの高齢者が罹患していると考えられている。以下のように、最近の調査で加齢性感覚器障害と認知症の発症との間には相関関係があることが解ってきている。匂いの認知低下は、認知症になって現れる最初の症状の一つだと云われていたが、調査の結果、嗅覚障害はADやパーキンソン病等の加齢性神経変性疾患の初期段階で現れることが確認されている [23, 24]。視覚異常に関しても、AD疾患との相関性が示唆されている。加齢性の聴覚異常症である加齢性黄斑変性症 (AMD) の発症とADの発症との間には正の相関があることが報告されている [25]。聴覚と認知症との関係に関しては、米国での39~90歳の男女693人を対象とした18年間における難聴と認知症に関する追跡調査の結果、軽度の難聴のあるヒトで2倍程度、中程度の場合は3倍、高度の場合は5倍近い率で認知症に罹患していることが示されている [26]。この調査では、60歳以上の被験者の場合、認知症リスクの36%超えが難聴と関連し、聴力が10デシベル低下するごとに、認知症リスクが1.27倍上昇することが示されている。さらに、最近の報告から、難聴とAD発症との間に明確な関連性があることが確認されている [27]。興味深いことに加齢に伴った難聴の発症には騒音暴露の他に、高齢 (加齢)、高血圧、喫煙、糖尿病、脂質異常といったAD場合と共通したリスク因子が挙げられている [28]。このように、分子メカニズムはまだ明らかになってはいないが、ADの発症と加齢性感覚器障害の発症との間には密接な関係があることが示唆されている。

5. 創薬開発に資する新規 AD モデルマウスの確立

感覚細胞と神経細胞は進化の過程で分岐したものと考えられ、両者に共通した調節機構が多く存在していることが解っている [29]。実際、内耳有毛細胞と神経細胞には機能や構造に関して多くの共通する部分が見られる (図 2)。内耳有毛細胞は axon を有してはいないものの、音による刺激を電気信号に変換すると特徴を有し、その信号はシナプス結合を介して聴神経に伝えられている [30]。有毛細胞 - 聴神経系で働いている分子についても、NMDA 受容体や AMPA 受容体、あるいは各種イオンチャネルに至るまで類似した分子が働くなど、共通した部分が多く見られる。これらの事実を踏まえ、筆者らは聴覚細胞に AB を発現させることにより、神経細胞と同じように加齢に伴って聴覚細胞の機能が低下するのではないかと考えた [5]。そこで、感覚細胞で機能する *Math1* の minimal enhancer (*Math1^E*) 制御下で FAD 変異である Arctic 変異 (E22G) を有する Aβ42

(Aβ42^{Arc}) を分泌シグナル (rat pre-proenkephalin シグナルペプチド) につないだものを発現する Tg マウス (*Math1^E>Aβ42^{Arc}*) を作製した (図 3 A)。生化学的な解析の結果、この Tg マウスの内耳では非常に低いレベルで AB が発現していることが確かめられた [5]。さらに、免疫電子顕微鏡法により局在を調べた結果、AB が聴覚細胞である有毛細胞の細胞膜上にクラスターで存在することが確認できた。そこで、この Tg マウスに関して聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR) と呼ばれる電気生理学的な解析手法を用いて聴力を測定した。その結果、non-Tg と比較した場合、この Tg マウスは 8kHz や 16kHz という音域の刺激に関しては異常を示さないのに対して、それより高い 32kHz という超高音域の刺激に対しては、生後 4 ヶ月以降で有意に閾値が上昇する (つまり聴力が低下する) ことが確かめられた (図 3 B, C)。

ここで音の受容に関して、簡単に説明したい。蝸牛内で音を受容する有毛細胞は、音の入り口付近 (basal 側) から頭頂部 (apical 側) にかけて、基底膜 (basement membrane) という構造の上に規則正しく並んでいる。音の刺激によりまず基底膜が共振する結果、その上の有毛細胞が活性化されるしくみになっている。基底膜は basal 側から apical 側にかけて太さや堅さが徐々に変化していることから、共振する基底膜の場所が周波数により異なっている結果、周波数に対応して異なる有毛細胞が活性化される。つまり、高音域の刺激では basal 側にある有毛細胞が活性化し、それより低音域になるにつれ、より apical 側の有毛細胞が活性化するしくみになっている。高音域を担当する有毛細胞は、加齢に伴って機

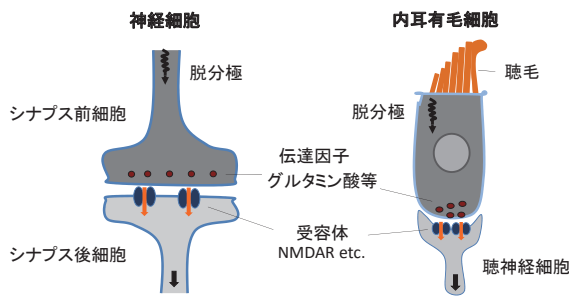


図 2 神経細胞と内耳有毛細胞との共通点

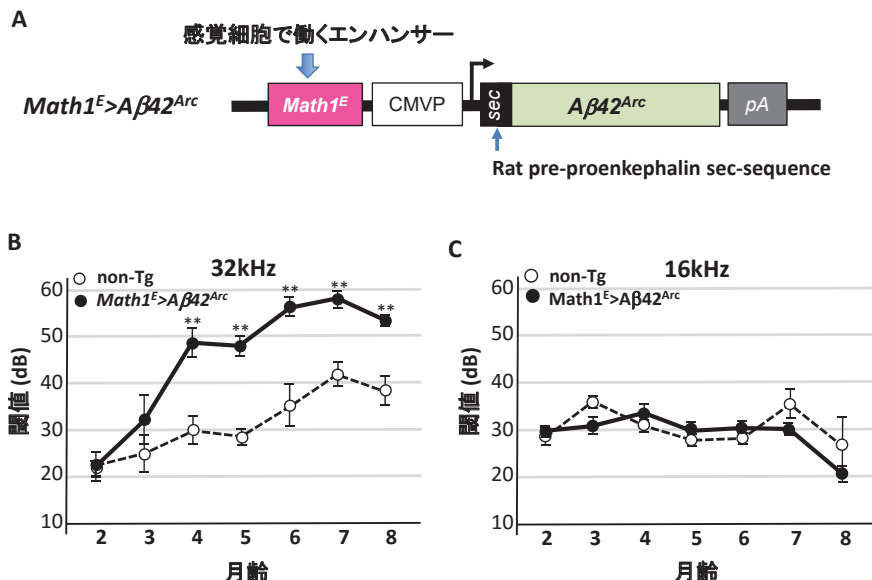


図 3 新規 AD モデルマウスの表現型

A. 家族性 AD 変異 (E22G; Arc) を有する Aβ42 の内耳有毛細胞での発現系。Math1^E=Math1 minimal enhancer, sec= rat pre-proenkephalin secretion signal.

B. 生後 2 ヶ月から 8 ヶ月までの ABR の閾値変化 (32kHz)。コントロール (non-Tg) と比較して、Tg (*Math1^E>Aβ42^{Arc}*) では生後 4 ヶ月で有意に閾値が上昇した。**=p<0.01

C. 生後 2 ヶ月から 8 ヶ月までの ABR の閾値変化 (16kHz)。コントロールと Tg で差は見られなかった。

※文献 (5)、図 4 を改変。

能低下するばかりではなく、変性して脱落し易いことが解っている。そこで、有毛細胞を染色できる蛍光標識 falloidin で蝸牛を観察したところ、Tg マウスでは生後 6 ヶ月齢で高音域を受容する有毛細胞、つまり basal 側の有毛細胞が変性を起こしていることが確認できた[5]。ただし、聴力低下は生後 4 ヶ月から見られることから、Tg マウスでは有毛細胞の機能低下が先に生じ、これに続いて変性が起こると思われる。

この新規システムは AD の病態をどれくらい反映しているかに関しては未知の部分もまだ多いが、そのことを確かめるため Tau との相互作用を調べることにした。前に述べたように、Tau は Aβ と並んで AD の発症に重要な機能を持つと考えられ、Aβ との共発現により神経細胞に対する毒性が増強されることが解っている。そこで、ヒト Tau (2N4R) を内耳有毛細胞で発現する Tg マウス ($Math1^E>Tau$) を作製し、聴力を測定した。その結果、Tau 単独では聴力の低下は生じないが、Tau と Aβ^{Arc} を同時に発現できるダブル Tg マウス ($Math1^E>Tau+Aβ42^{Arc}$) では、32kHz の刺激に対して生後 2 ヶ月で有意に閾値が上昇することが観察された (図 4 A, B, C)。さらに驚くべき事に、8kHz という低音域刺激に対しても 2 ヶ月齢で既に聴力低下が確認された (図 4 D)。以上のように、神経細胞と同様に内耳有毛細胞でも Aβ42 と Tau が同時に発現することにより著しく機能阻害が引き起こされることが確かめられたことから、本システムは AD の発症メカニズムの少なくとも

一部は反映している可能性が示唆される [5]。

この新規モデルマウスの特徴である、加齢に伴って超高音域 (32kHz <) の音の受容が阻害されるという表現型について、もう少し詳しく考えてみたい。マウスにおける 32kHz の超高音域刺激はヒトでは 17kHz 程度の高さの刺激に相当し、モスキートサウンドと呼ばれている。モスキートサウンドに対する音の受容は加齢に伴って著しく低下し、20 代後半では殆ど聞こえなくなると云われている。先程、述べたように AD の最大のリスク因子が加齢であることを踏まえると、新規マウスモデルにおける超高音域受容の障害は、AD の発症と何らかの相関を有することが予想される。一方、マウス難聴モデルを用いた研究から、加齢に伴って高音域刺激に対する受容が低下するメカニズムとして、内耳有毛細胞におけるシナプスの数や機能が加齢に伴い減少するというモデルが提唱されている [31]。Aβ によるシナプス機能の低下は、AD の発症においても重要な役割を持つと云われていることから、新規マウスモデルにおけるシナプスの機能低下を予想している。

6. 新規 AD モデルマウスを用いたアルツハイマー病治療薬の開発研究

APP マウスと比較した新規マウスモデルの特徴としては、内耳有毛細胞の機能を直接モニターしていることから、行動試験のような環境要因等の影響が極力抑えられることである。また、聴覚測定では定量的な解析が可

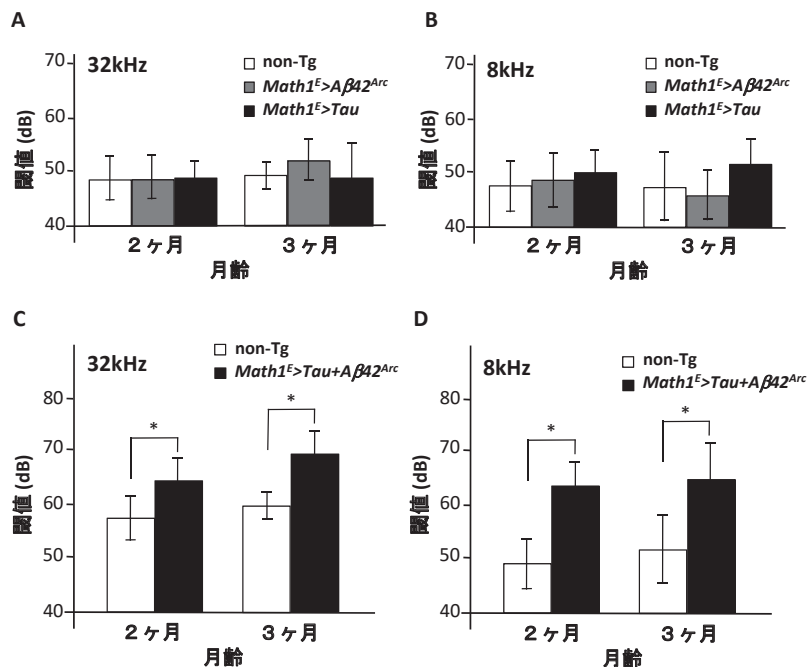


図 4 内耳有毛細胞の機能低下における Aβ と Tau との相乗効果

A., B. 内耳有毛細胞に Aβ42^{Arc} あるいは Tau を発現させ、32kHz (A) あるいは 8kHz (B) の刺激に対する閾値を確定した。コントロール (non-Tg) と比較して Aβ42^{Arc} あるいは Tau の発現により、生後 2 ヶ月および 3 ヶ月の ABR の閾値に変化は無かった。

C., D. 内耳有毛細胞に Aβ42^{Arc} と Tau を同時に発現させ ($Math1^E>Tau+Aβ42^{Arc}$)、32kHz (C) あるいは 8kHz (D) の刺激に対する閾値を確定した。コントロールと比較して生後 2 ヶ月および 3 ヶ月の ABR の閾値が著しく上昇 (聴覚が低下) した。* = p < 0.05

※文献 (5)、図 6 を改変。

能なので、A β による毒性効果を経時的かつ定量的にモニターできることも利点の一つだと思われ、薬剤検定系として有用であることが期待されている。現在筆者らは、この新規マウスモデルを用いて、AD治療薬の検定を開始している。具体的に筆者らが実際に行っている薬剤検定を紹介したい。新規マウスモデルにおける聴覚異常は生後4ヶ月で生じることから、生後2ヶ月齢から薬剤投与を開始し、2ヶ月後（生後4ヶ月齢）の聴力をABRにより測定している。溶媒だけを投与した群と薬剤投与群との聴力の低下（閾値の上昇）を比較することにより、薬効が判定できると思われる。この新規モデルマウスの問題点としては、当然のことながらADの最大の特徴である記憶・学習障害に関しては判定することができないことである。この点に関しては、APPマウスと併用することにより解決できると考えている。ある薬剤の効果を判定する場合、新規ADモデルマウスを用いて短い時間で定量的な検定を行い、最終的にAPPマウスを用いて記憶・学習障害に対する効果を判定すれば、確実に薬効を有するAD治療薬に行き着く事ができると考えている。

7. おわりに

以上のように、ADを研究するためのマウスモデルが多く作製されている。今回は紹介できなかったが、マウスだけではなく、ゼブラフィッシュ、線虫、ショウジョウバエといったモデル動物でもADの解析モデルが確立され、発症メカニズム解析から治療薬の開発研究までが行われている。今後は、これらのモデルとマウスモデルを組み合わせるにより、遅れているAD治療薬の開発が少しでも前に進んでいくことを願っている。

引用文献

1. Terry RD, and Davies P. Dementia of the Alzheimer type. *Ann Rev Neurosci* 3: 77-95, 1980.
2. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia* 12: 733-748, 2016.
3. Hardy J, and Allsop D. Amyloid deposition as the central event on the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 12: 383-388, 1991.
4. Kovacs DM, Fausett HJ, Page KJ, *et al.* Alzheimer-associated presenilins 1 and 2: neuronal expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. *Nat Med*, 2, 224-229, 1996.
5. Omata Y, Tharasegaran S, Lim YM. Expression of amyloid- β in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception. *Aging* 8: 427-439, 2016.
6. Hardy JA, and Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256: 184-185, 1992.
7. De Strooper B, Iwatsubo T, Wolfe MS. Presenilins and γ -secretase: structure, function, and role in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a006304, 2012.
8. Matsumura N, Takami M, Okochi M, *et al.* γ -Secretase associated with lipid rafts: multiple interactive pathways in the stepwise processing of β -carboxyl-terminal fragment. *J Biol Chem* 289: 5109-5121, 2014.
9. Haass C, and Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 101-112, 1992.
10. Kumar-Singh A, Theuns J, Van Broeck B, *et al.* Mean age-of-onset of familial Alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased A β 42 and decreased A β 40. *Hum Mutat* 27: 686-695, 2006.
11. Saido TC, Iwatsubo T, Mann DM, *et al.* Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A β 25-35 (pE), in senile plaques. *Neuron* 14: 457-466, 1995.
12. Breyhan H, Wirths O, Duan K, *et al.* APP/PS1KI bigenic mice develop early synaptic deficits and hippocampus atrophy. *Acta Neuropathol* 117: 677-685, 2009.
13. Kondo J, Honda T, Mori H, *et al.* The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. *Neuron*, 1: 827-834, 1988.
14. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259, 1991.
15. Busciglio J, Lorenzo A, Yeh J, *et al.* Beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron* 14: 879-888, 1995.
16. Iwata N, Takai Y, Fukami S, *et al.* Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. *J Neurosci Res* 70: 493-500, 2002.
17. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, *et al.* The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid β accumulation in mice. *J Clin Invest* 118: 2190-2199, 2008.
18. Omata Y, Lim YM, Akao Y, *et al.* Age-induced reduction of autophagy-related gene expression is associated with onset of Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* 3: 134-142, 2014.
19. Games D, Adams D, Alessandrini R, *et al.* Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature* 373: 523-527, 1995.
20. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, *et al.* Single APP

- knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 17: 661–663, 2014.
21. Webster SJ, Bachstetter AD, Nelson PT, *et al.* Using mice to model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. *Front Genet* 5: 88, 2014.
 22. Wu G, Miler RA, Connolly B, *et al.* Pyroglutamate-modified amyloid- β protein demonstrates similar properties in an Alzheimer's disease familial mutant knock-in mouse and Alzheimer's disease brain. *Neurodegener Dis* 14: 53–66, 2014.
 23. Wilson RS, Schneider JA, Aenold SE, *et al.* Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 64: 802–808, 2007.
 24. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, *et al.* Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 135: 161–169, 2012.
 25. Sivak JM. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 871–880, 2013.
 26. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, *et al.* Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 68: 214–220, 2011.
 27. Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 38: 233–239, 2017.
 28. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, *et al.* Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hear Res* 303: 30–38, 2013.
 29. Travis M, and Paukin MG. Predation and the origin of neurones. *Brain Behav Evol* 84: 246–261, 2014.
 30. Fettiplace R, Hackney CM. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat Rev Neurosci* 7: 19–29, 2006.
 31. Sergeyenko Y, Lall K, Liberman MC, *et al.* Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *J Neurosci* 33: 13686–13694, 2013.

略語

- AD : Alzheimer's disease
 FAD : familial Alzheimer's disease
 APP : Amyloid precursor protein
 PSEN1/2 : presenilin 1 and presenilin 2
 A β : Amyloid-beta
 pE : pyroglutamate
 NFTs : neurofibrillary tangles
 MAPT : microtubule associated protein tau
 PDGF β : platelet-derived growth factor beta
 AMD : age-related macular degeneration
 NMDA : N-methyl-D-aspartate
 AMPA : DL- α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-pro-
 pionic acid
 ABR : auditory brainstem response

Establishment of new mouse model for the study of Alzheimer's disease

Leo Tsuda

National Center for Geriatrics and Gerontology, Center for Development of Advanced Medicine
 for Dementia

Abstract

Growing numbers of evidence have shown that the defect of sensory system is highly correlated with the age-related neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD). Those raise the possibility that the sensory cells contain some commonalities with neuron, and provide a tool to access AD. The sensory system, especially auditory system, has advantages that can easily measure their dysfunction over time by electrophysiological way. To establish a new mouse AD model that takes benefits of auditory system, we

produced transgenic mouse, which express amyloid-beta ($A\beta$), a causative element for AD, in mouse auditory hair cells. Electrophysiological assessment indicated that those mice showed hearing impairment specifically against high frequency sounds stimulation (>32 kHz) at 4 month from birth. Furthermore, hair cells loss at the basal region of the cochlear seem to be involved in the hearing defect against high frequency sound stimulation, those of which are easily hampered with age. Interestingly, over expression of MAPT (human Tau), which is another player for AD formation, synergistically enhanced $A\beta$ -inducing hearing defects. These results suggest that our new system might reflect, if not all, some aspect of AD progression, and compensate for the traditional AD mouse model to monitor the effect (s) of $A\beta$ -induced neuronal dysfunction.

Keywords : Alzheimer's disease, Amyloid-beta, Tau, age-related hearing defect, transgenic mouse