

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8 年 3 月 18 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 同志社大学  
職 名 准教授  
研究代表者 角田伸人

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 24015 )

1. 共同研究課題名	動脈硬化症モデルマウスを活用した早期アルツハイマー病病態抑制剤の探索		
2. 共同研究目的	代表者が所有するアルツハイマー病モデル畑田先生、堀居先生に作製いただいた動脈硬化症モデルマウスを掛け合わせ、新規のマウスを作製した。このマウスがアルツハイマー病を早期に発症するのか解析することを目的としており、生体内でどのような変化が起きているのか共同で解析することを目的とした。		
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担
(研究代表者) 角田伸人	同志社大学 生命医科学部	准教授	研究統括・遂行
(分担研究者)			
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース分野	氏 名 畑田出穂 教授

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

#### 6. 共同研究計画

2024 年度に動脈硬化症モデルマウスを作製していただいた。その後、アルツハイマー病モデルマウスと掛け合わせが、2024 年度内には完了しきれなかった。そのため、2025 年度では完全遺伝子組換えマウスを確立させることを最優先させた。確立後、この新規モデルマウスについて、組織学的解析および生化学的解析を行う。これまでアルツハイマー病モデルマウス単独の場合、3 ヶ月齢からアミロイドβタンパク質が脳内に蓄積し、凝集することがわかっている。この月齢に対し、掛け合わせたマウスではどのように変化するのか？アルツハイマー病と動脈硬化症の発症には関連があると考えられているが、その連鎖的な機序は不明である。血中コレステロールが上昇するので、アミロイドβタンパク質の蓄積が促進するのではないかと予測していた。

#### 7. 共同研究の成果

動脈硬化症モデルマウスは、生体調節研究所の畑田先生、堀居先生により確立された。このマウスをベースにして、アルツハイマー病モデルマウスと掛け合わせて新規モデルマウスを確立できた。まず、このマウスを3ヶ月齢で解剖した。アルツハイマー病モデルマウスと比較すると、新規モデルマウスの血中コレステロール値は高値になっていたにもかかわらず、脳内ではアミロイドβタンパク質の蓄積が認められなかった。この結果は、当初期待した結果とはまったく異なった結果で驚愕した。飼育期間を6ヶ月齢に延長した。その結果、大脳新皮質にわずかに蓄積が認められた。アルツハイマー病モデルマウスでは、脳全体に蓄積が認められていた。これより、作製した新規モデルマウスでは、蓄積が抑制されたのか、アミロイドβタンパク質の産生抑制が考えられた。

##### アミロイドβタンパク質の産生について

野生型マウスと動脈硬化症モデルマウス脳よりアミロイドβタンパク質を産生する酵素を抽出し、試験管中にて基質と混合させてアミロイドβタンパク質を産生させた。その結果、産生能に違いはなかった。これより、新規モデルマウスでの蓄積減少は、産生ではなく蓄積が抑制された。

##### アミロイドβタンパク質の排出

野生型マウスと動脈硬化症モデルマウス脳の大槽に合成したアミロイドβタンパク質を注入した。一定時間飼育後、血中に分泌されたアミロイドβタンパク質濃度をELISAで測定した。その結果、動脈硬化症モデルマウスでは高い濃度を示した。これより、蓄積が抑制されたのは、脳内からの排出が促進したか、脳内におけるタンパク質の保持機能が破綻しているかが考えられる。

以上のように、動脈硬化症がアルツハイマー病発症を促進させることを予測し、モデルマウスを確立したが異なる結果を得た。しかしながらこの結果をさらに解析すると、アミロイドβタンパク質の産生ではなく、排出もしくは保持機能に与える影響が大きいことがわかった。また今回用いたアルツハイマー病モデルマウスは、遺伝子変異を複数導入しているが、この変異の効果も今回のマウスは影響しないことを示した。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り

記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: [kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp](mailto:kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

第44回日本認知症学会 2025年11月21-23日、A $\beta$ 蓄積におけるApoE機能の解明

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

メール、zoom