

**【目的】** アルツハイマー病 (AD) は、社会の高齢化に伴い、国内のみならず世界的にも罹患数が増加している神経変性疾患である。そしてこれまで、AD の病態の最上流は細胞外のアミロイドβ (Aβ) の蓄積だと考えられ、細胞外Aβの除去を治療戦略としたアミロイド抗体を用いた多くの臨床試験が行われてきた。しかし、アミロイドの除去には成功したものの認知機能の改善に十分な成果を得られていない。一方、研究代表者の先行研究において発症前及び細胞外Aβの蓄積前からすでに超早期病態が起こっていることを明らかにした。そして、この超早期病態では遺伝子のスプライシング異常が起こっている可能性が先行研究で示唆された。そこで、本研究ではこのスプライシング異常の影響を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** スプライシング異常が有意に確認された遺伝子のうち、特にヒトとマウスで配列に相同性の高い遺伝子に着目した。しかし、この遺伝子の機能はほとんど明らかとなっていなかったため、この遺伝子の機能解明を中心として、超早期アルツハイマー病態へ及ぼす影響を調べた。

**【結果】** 機能未知遺伝子 X のミスプライシングは超早期アルツハイマー病モデルマウスで顕著に増加しており、またこのミスプライシングはヒト患者死後脳においても確認された。また、全長遺伝子 X と Exon 欠損遺伝子 X では異なる局在を示し、その下流へと及ぼす影響は異なることが明らかとなった。そして、この機能未知遺伝子 X はアルツハイマー病態だけでなく、今後複数の遺伝子制御に重要となる遺伝子である可能性が示唆された。

本研究の概要

