



2017年1月31日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

Tel : 042-341-2711 (総務部 広報係)

## アルツハイマー型認知症の病態の回復可能性が実験モデルで明らかに

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP、東京都小平市、理事長：水澤英洋) 神経研究所 (所長 武田伸一) 疾病研究第六部 室長 荒木 亘らの研究グループは、アルツハイマー型認知症の発症に大きく関わるアミロイドベータタンパク質 ( $A\beta$ ) の集合体 ( $A\beta$ オリゴマー) によって引き起こされるタウ異常を含む神経細胞の異常な変化が、 $A\beta$ オリゴマーを除去することによって回復しうることを、実験モデル系を用いて初めて明らかにしました。

アルツハイマー型認知症 (アルツハイマー病) は、記憶などの脳の認知機能の異常を主症状とする疾患です。この疾患においては、脳内に異常タンパク質である  $A\beta$  が蓄積し、その影響によって神経細胞に様々な異常が現れると考えられています。重要なものとしては、タウタンパク質と呼ばれる細胞骨格を形作るタンパク質の異常、シナプスの構造・機能の異常などがあげられます。最近、これらの病態の引金となるのは、 $A\beta$ オリゴマーと呼ばれる  $A\beta$  分子の集合体であることが明らかになってきました。しかし、この  $A\beta$ オリゴマーによって引き起こされる神経細胞の障害が回復する可能性については、これまで十分な研究がなされておらず、不明確でした。

今回、研究グループは、アルツハイマー型認知症の病態をよく反映している神経細胞モデルを用いて、 $A\beta$ オリゴマーによる神経細胞障害の可逆性について研究を行いました。その結果、 $A\beta$ オリゴマーによって引き起こされるタウ異常を含めた神経細胞の様々な異常変化は、 $A\beta$ オリゴマーが除去されれば回復可能であることを初めて実証しました。

本研究成果は、アルツハイマー型認知症の治療及び予防の観点から、きわめて重要な知見といえます。

本研究は、筑波大学 玉岡 晃教授、米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies ラクシュマナ マデパリ博士との共同研究として行われたもので、研究成果は、国際科学雑誌「Molecular Brain」にオンラインで、中央ヨーロッパ時間 (CET) 2017年1月31日午前1時 (日本時間 2017年1月31日午前9時) に掲載されました。

### ■研究の背景

アルツハイマー型認知症 (アルツハイマー病) は、記憶などの認知機能の異常を主症状とする疾患です。その国内患者総数は250万人以上と推定され、人口の高齢化とともに著しい増加傾向がみられています。この疾患においては、脳内に異常タンパク質であるアミロイドベータタンパク質 ( $A\beta$ ) が線維化して塊 (老人斑) となって蓄積し、その影響により神経機能の異常が現れると考えられています。特に、神経細胞の軸索の構成タンパク質であるタウタンパク質からなる

異常凝集物（神経原線維変化）の形成やシナプスの減少などの異常は、病気の進行に深く関わっています。前者にはタウタンパク質の性状の変化（リン酸化、分子内切断）が原因しているといわれています。最近の研究から、A $\beta$ は線維化の前段階では、オリゴマーという集合体を形成しており、このA $\beta$ オリゴマーが神経細胞を障害する作用を持っていることが分かってきました。その作用によって、タウタンパク質やシナプスの異常変化が引き起こされると、神経細胞内の物質輸送、神経細胞間の情報伝達機構が障害され、結果として、記憶障害などの認知機能異常の症状が現れると考えられています。

このような病態進行のメカニズムがあることが分かってきたため、できるだけ早い段階でA $\beta$ の蓄積を抑えるための治療を行うことの重要性が指摘されています。しかし、そのような治療により病態が回復する可能性があるかどうかについての明確な実証はなされていませんでした。

そこで、研究グループは神経細胞の実験モデルを用いて、この問題点を明らかにするための研究を行いました。

## ■研究の内容

研究グループはこれまでに、独自に確立した神経細胞モデルを用いて、アルツハイマー型認知症の病態について研究を行ってきました（Mol Brain 8: 73, 2015）。今回、このモデルを用いて、A $\beta$ オリゴマーによる神経障害の回復可能性について検討しました。ラットの胎児脳由来の神経細胞を9日間培養した後、比較的低濃度のA $\beta$ オリゴマー（実験には42アミノ酸からなるA $\beta$ 42を使用）で2日間処理しました（I）。次いで、それらを2群に分け、一方はA $\beta$ オリゴマー処理を継続し（II）、他方はA $\beta$ オリゴマーを含まない培養液に交換（A $\beta$ オリゴマーを除去）し（III）、さらに2日間培養しました（図1）。

結果としては、2日間のA $\beta$ オリゴマー処理後の細胞では、無処理の細胞（対照）に比較して、①カスパーゼ3の活性化などのアポトーシス（細胞死）誘導性の変化が現れるとともに、②リン酸化、分子内切断の増加といったタウタンパク質の異常変化が認められました。さらに、③シナプスの形成・維持などに重要な役割を持つ $\beta$ カテニンの異常変化（タンパク質レベル低下、及び局在異常）も観察されました（図2）。これらの変化はアルツハイマー病の脳で観察される特徴的な病的変化に関連するものといえます（図3）。

これらの異常変化が可逆的なものかどうかを調べるため、上述のように、さらに2日間、A $\beta$ オリゴマー処理、または除去を行いました。その結果、A $\beta$ オリゴマー処理を継続した細胞では、細胞死誘導性変化は増悪し、タウタンパク質、 $\beta$ カテニンの異常が持続しました。しかし、A $\beta$ オリゴマーを除去した細胞では、細胞死誘導性変化、タウタンパク質の異常が無処理の対照と同程度まで回復し、 $\beta$ カテニンの異常も部分的に回復しました（図2）。さらに、 $\beta$ カテニンの異常はシナプス構造の破綻に関連していることが示唆されました。

これらの実験結果は、A $\beta$ オリゴマーが主に細胞外から毒性作用を発揮していて、その結果生じる細胞内の障害性変化は可逆的なものであり、A $\beta$ オリゴマーを除くことにより回復可能なことを示唆しています（図2）。すなわち、今回のモデル系において、A $\beta$ オリゴマーが神経細胞に

引き起こすタウ異常などの様々な異常変化は、A $\beta$ オリゴマー除去により回復しうるものが初めて明確に示されました。

## ■研究の意義・今後の展望

アルツハイマー病においては、発症の10年以上前からA $\beta$ の蓄積が始まっており、認知症の予備状態である軽度認知障害の段階ではすでにA $\beta$ の蓄積が進行していることが分かってきました。タウタンパク質の異常凝集・蓄積も、A $\beta$ の蓄積からやや遅れて増悪していく経過をたどります。初期の病態においては、A $\beta$ オリゴマーが病態の引金として作用していると考えられています。今回の研究結果は、細胞モデルで得られたものではありませんが、脳内の病態を間接的に反映していると考えられ、何らかの手段によりA $\beta$ オリゴマーを除くことができれば、病態が回復する可能性を示唆するものといえます（図3）。

現在、A $\beta$ オリゴマーの蓄積に対する抑制作用を持つ薬剤の開発が進められています。たとえば、A $\beta$ オリゴマーに対する抗体療法や、A $\beta$ 産生酵素BACE1の阻害薬などがあげられます。このような治療法を導入して、できるだけ早期の段階で治療介入を行うことにより、アルツハイマー病態の進行を防ぐとともに、認知機能障害の回復を図ることができる可能性があります。

また、A $\beta$ オリゴマーの蓄積を抑制する以外にも、A $\beta$ オリゴマーの毒性を低減することも治療につながると考えられます。A $\beta$ オリゴマーの毒性作用メカニズムについては、細胞表面の何らかの受容体に作用し、異常シグナルを伝達するという仮説があるものの、いまだ明確ではありません。研究グループは、この問題点に取り組むとともに、A $\beta$ オリゴマーの毒性作用を低減するような新規薬剤の開発を目指した研究を進める予定です。

## ■用語解説

### 1) アミロイドベータタンパク質 (A $\beta$ )

アルツハイマー病の脳の異常構造物（老人斑）に沈着している40～43アミノ酸からなるペプチドで、同疾患の病態において中心的な役割を持つと考えられている。

### 2) A $\beta$ オリゴマー

A $\beta$ が2～30個程度集合した凝集体で、神経細胞に対して毒性を持つことが知られている。アルツハイマー病の病態を引き起こす病原的因子と考えられている。

### 3) タウタンパク質 (タウ)

神経細胞の軸索内に主に存在するタンパク質で、微小管に結合し、細胞骨格の安定化などの役割を持つ。アルツハイマー病においては、複数の部位で過剰なリン酸化（※）が起こり、タウタンパク質の凝集・線維化が促進され、神経原線維変化が形成される。タウの一部はカスパーゼ3などによる切断を受けることが知られており、その変化も病態に密接に関与していると考えられる。（※リン酸化はタンパク質などにリン酸基が付加される修飾。）

### 4) カスパーゼ3

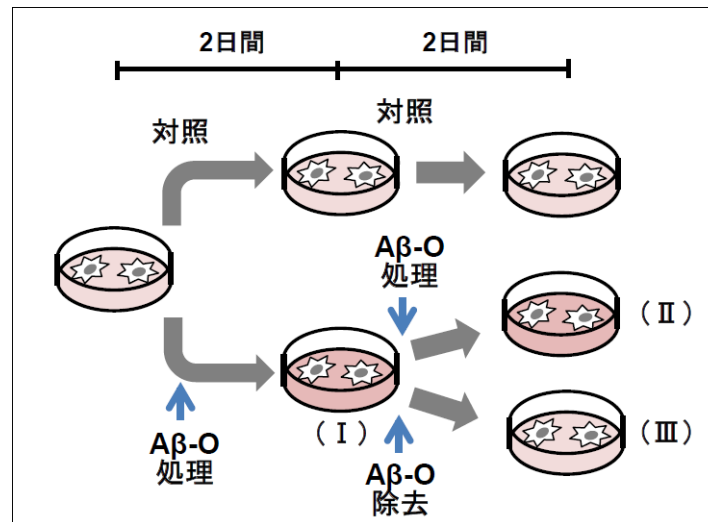
アポトーシス（プログラム細胞死）の誘導に関与するタンパク分解酵素の一種。アポトーシスの進行において、他のカスパーゼにより切断を受け、活性型に変化し、細胞内の標的タンパク質

を分解する役割を持つ。

### 5) $\beta$ カテニン

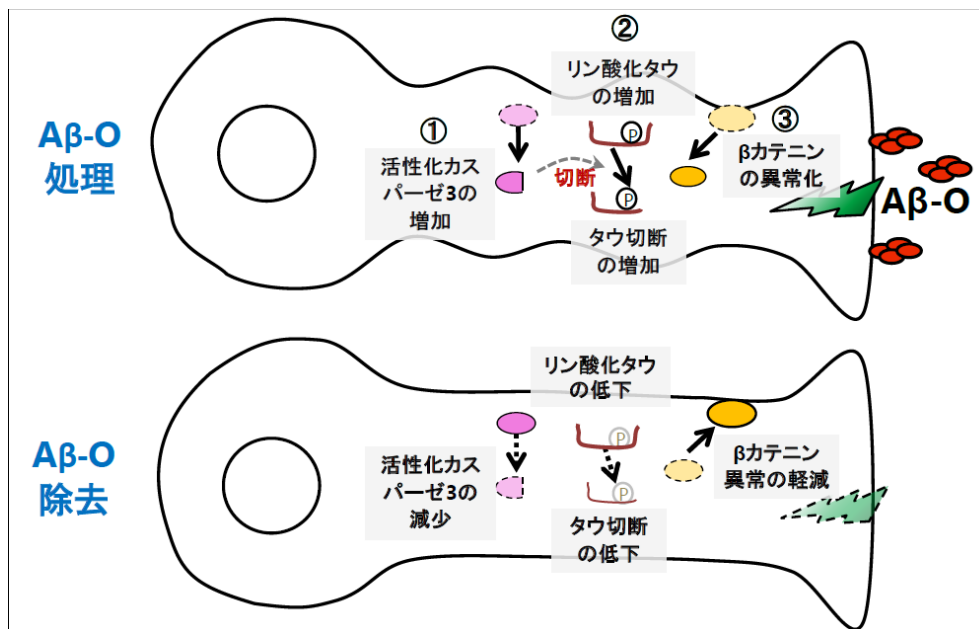
細胞接着に密接な関わりを持ち、細胞内シグナル伝達にも関与する分子であり、神経細胞においては、シナプスの形成・維持に重要な役割を持つことが知られている。

### ■挿入図と解説



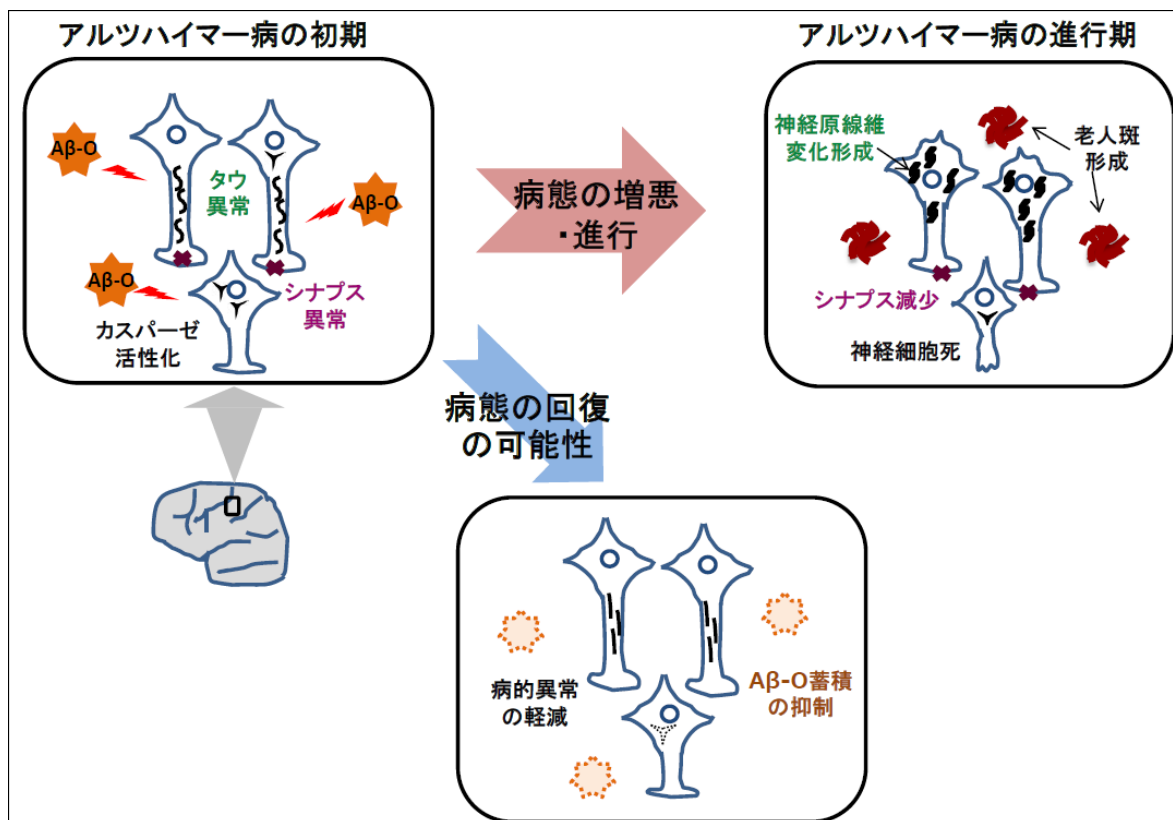
(図 1) 実験方法

ラット初代培養神経細胞を、培養開始 9 日目に、 $A\beta$  オリゴマー ( $A\beta$ -O、 $2.5\mu\text{M}$ ) で 2 日間処理した (I)。その後、一方は同処理を継続 (II)、他方は  $A\beta$  オリゴマーを除去し (III)、さらに 2 日間培養した。無処理の細胞を対照とした。



(図 2)  $A\beta$  オリゴマーの神経毒性作用の可逆的性質

上図： $A\beta$  オリゴマー ( $A\beta$ -O) は神経細胞に対して①カスパーゼ 3 の活性化、②タウタンパク質のリン酸化及び切断の増加、③ $\beta$  カテニンの異常変化などの毒性的効果を引き起こす。下図： $A\beta$ -O が細胞外から除去されると、その毒性的な影響が著しく減弱し、細胞内に生じていた神経細胞障害が回復すると考えられる。P はリン酸化を示す。タウの切断にはカスパーゼ 3 が関与している。



(図3) アルツハイマー病態の回復可能性

アルツハイマー病の初期には、病原的因子Aβオリゴマー(Aβ-O)によってタウ異常、カスパーゼ活性化、シナプス異常などが引き起こされる。病態が進行すると、老人斑、神経原線維変化形成、シナプス減少、神経細胞脱落などの病理変化が現れる。早期にAβ-Oの蓄積を抑制することにより、病態が回復する可能性がある。

### ■原論文情報

論文名 : The neurotoxicity of amyloid  $\beta$ -protein oligomers is reversible in a primary neuron model.

著者 : 田之頭 大輔、儘田 直美、山本 詞子、谷口 香織、玉岡 晃\*、ラクシュマナ マデパリ\*\*、荒木 亘

\* 筑波大学 人間総合科学研究科 神経病態医学分野

\*\* 米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies

掲載誌 : Molecular Brain

DOI : 10.1186/s13041-016-0284-5

URL : <http://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-016-0284-5>

※発表時刻より遅れてホームページに掲載されることもございます。

### ■助成金

本成果は、主に以下の研究助成を受けて行われました。

- ・日本学術振興会 科研費 基盤研究 (C)「アルツハイマー病態における BACE1 発現異常及びシナプス変性の分子機序」
- ・精神・神経疾患研究開発費 (28-9)
- ・国際共同研究グラント (支援機関 : 米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies)

■お問い合わせ先：

**【研究に関するお問い合わせ】**

荒木 亘（あらかし わたる）

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

疾病研究第六部 室長

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL：042-341-2711（代表） Fax：042-346-1747

E-mail：araki@ncnp.go.jp

**【報道に関するお問い合わせ】**

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

総務課 広報係

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL：042-341-2711（代表） Fax：042-344-6745

本リリースは、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブに配布しております。