

2007年11月16日

独立行政法人 理化学研究所

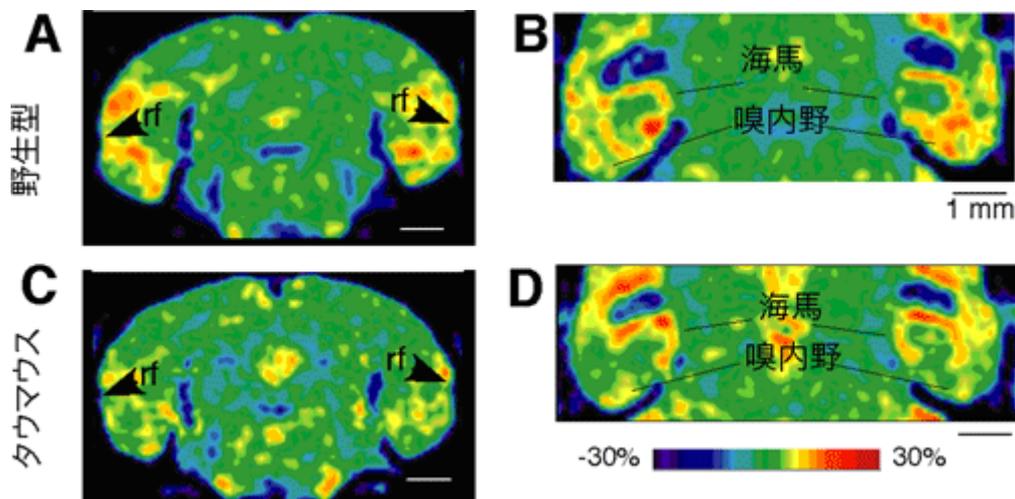
## 過剰にリン酸化したタウタンパク質が脳老化の記憶障害に関与

- モデルマウスと機能的マンガン増強 MRI 法を使って世界に先駆けて実証 -

脳が次第に萎縮していき、記銘力の低下、記憶の低下、被害妄想、徘徊行為などと症状が進行すると、介護上大きな困難を伴うアルツハイマー病は、高年齢化社会が抱える深刻な問題となっています。ドイツの精神医学者のアロイス・アルツハイマーが、嫉妬妄想、記憶力の低下などに悩んだ患者を診断、症状などを1906年にドイツの精神医学会で発表し、世界に知られるようになりました。

認知症の一つであるこの病気は、老化に伴って脳の嗅内野に、「神経原繊維変化」と呼ばれる過剰リン酸化タウタンパク質の凝集体が形成され、この凝集体が海馬や大脳新皮質まで広がって発症します。私たちは経験上、年をとると物忘れしやすくなりますが、過剰リン酸化タウタンパク質と記憶障害との関係は解っていませんでした。

理研脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チームは、野生型ヒトタウタンパク質を発現するモデルマウスが、老化に伴って記憶障害を起こしていることを発見しました。マンガン増強 MRI 法を使って神経細胞の活動を観察したところ、モデルマウスでは、嗅内野の神経活動が低下していました。ここでは神経原線維変化は見られず、過剰リン酸化タウタンパク質が蓄積して、神経活動のもととであるシナプスの数を減少していることを突き止めました。今回、アルツハイマー病の発症に関与する過剰リン酸化タウタンパク質が、脳の老化に伴う記憶障害にも関係していることを世界で初めて明らかにしました。リン酸化したタウタンパク質はリン酸化阻害酵素で普通の状態に戻すことができ、治療が可能です。アルツハイマー病の早期発見や早期治療につながる研究成果と期待されます。



(図) 老年マウスの場合学習時の脳活動パターン

2007年11月16日  
独立行政法人 理化学研究所

## 過剰にリン酸化したタウタンパク質が脳老化の記憶障害に関与

- モデルマウスと機能的マンガン増強 MRI 法を使って世界に先駆けて実証 -

### ◇ポイント◇

- ・モデルマウスを使い、ヒト老化に伴う学習記憶機能の低下を解明
- ・過剰リン酸化タウタンパク質がシナプスを消失させ、神経機能が低下
- ・早期記憶障害の発見が、アルツハイマー病の診断・治療を可能に

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、脳の老化に伴い記憶障害を起こすモデルマウスを用い、アルツハイマー病発症に関与する過剰リン酸化タウタンパク質<sup>\*1</sup>が、脳老化記憶障害の機序にも関与することを解明しました。理研脳科学総合研究センター（甘利俊一センター長）アルツハイマー病研究チームの高島明彦チームリーダー、木村哲也専門職研究者らによる成果です。

ヒトでは、老化に伴って、脳の嗅内野（感覚神経から記憶の中核である海馬へ情報を橋渡しする領域）に、神経原線維変化と呼ばれる過剰リン酸化タウタンパク質の凝集体が形成されます。アルツハイマー病では、この神経原線維変化が、海馬や大脳新皮質にまで拡大し、記憶障害から認知症を引き起こすことが知られていますが、過剰リン酸化タウタンパク質と記憶障害との関連は不明なままでした。研究チームは、野生型ヒトタウタンパク質を発現するマウスを作製し、老化に伴う学習記憶機能を調べたところ、このモデルマウスでは、神経原線維変化を形成することなく学習記憶障害が起きていることを発見しました。この記憶障害の原因を機能的マンガン増強MRI法（神経活動に伴ったマンガンイオンの蓄積を利用した機能的MRI法）を用いて調べ、モデルマウスでは、老化に伴って嗅内野での神経活動が低下していることを明らかにしました。さらに、その神経活動低下の原因を調べてみたところ、過剰リン酸化タウタンパク質が神経細胞内に蓄積し、神経原線維変化以前に、シナプス数の減少を引き起こしていることがわかりました。このことは、脳の老化により嗅内野に過剰にリン酸化されたタウタンパク質が蓄積すると、シナプスを消失させ、それに伴って神経機能低下が起こり、記憶障害を生じるようになることを、世界に先駆けて実証した研究成果といえます。過剰にリン酸化されたタウタンパク質は、リン酸化酵素阻害剤で普通の状態に戻すことができます。神経原線維変化以前の早期の記憶障害を見つけることができれば、治療が可能となり、アルツハイマー病の早期発見・早期治療につながることを期待できます。

本研究成果は、欧州の分子生物学会の学術雑誌『*The EMBO Journal*』オンライン版（11月15日付け：日本時間11月16日）に近く掲載されます。

### 1. 背景

過剰にリン酸化されたタウタンパク質の細胞内凝集（神経原線維変化）は、βアミロイドタンパク質<sup>\*2</sup>の細胞外蓄積（老人斑）とともに、アルツハイマー病脳で顕

著に観察される病理的特徴です。また、神経原線維変化の分布と認知障害の程度には相関があるとされています。ヒトでは、老化に伴って、嗅内野と呼ばれる脳内部位で最初に神経原線維変化が観察され、これが加齢に応じて老人斑の出現とともに脳全体に広がり、アルツハイマー病に至るとされています。嗅内野における神経原線維変化は、 $\beta$ アミロイドタンパク質と独立して形成されるため、老化が要因となって神経原線維変化を形成すると考えられます。脳老化は漠然とした現象で、何をもちいて老化とするのか明らかではありませんが、私たちは経験上、歳を取ると物忘れをしやすくなるということを感じます。この脳老化の秘密を探る上で大きなヒントとなるのが、嗅内野で神経原線維変化が形成されるという病理的な観察結果と、私たちが感じている物忘れという現象です。神経原線維変化が起きるということは、タウタンパク質が脳の老化に関与しているということを示し、物忘れというのは、記憶の形成と維持に重要な役割を果たしている嗅内野と海馬が関与していることを示しています。これまでに、これら二つの事象を結びつけた研究は行われてきませんでした。その理由は、野生型のタウタンパク質を発現して加齢とともに記憶障害を示すモデルマウスがなかったこと、また記憶活動をしている時の動物脳全体の神経活動を観察する手段がなかったことによります。

研究チームはまず、ヒト野生型タウタンパク質を発現するマウスを用いて、若齢期と高齢期の学習記憶行動を調べました。さらに、機能的マンガン増強MRI法（神経活動に伴ってマンガンイオンが神経細胞内に蓄積する現象を利用した機能的MRI法）を用いて、記憶障害を引き起こす原因となる場所を特定することができました。そして、その部位で起こっている病理学的変化、生化学変化を調べることで、脳老化の秘密に迫ることが可能になりました。

## 2. 研究手法

研究チームでは、CAM kinase IIプロモーター<sup>\*3</sup>によってヒト野生型タウ遺伝子を前脳特異的に発現するモデルマウス「タウマウス」を作製しました。このマウスは12ヶ月齢までは行動異常を示さなかったため、これまでFTDP17（前頭側頭痴呆）突然変異をもつタウ遺伝子を発現するモデルマウスの対照動物として用いてきました。今回、タウマウスの高齢動物をたまたま調べたところ、記憶障害を起していました。そこで、タウマウスの学習機能と神経活動の解析を行いました。

学習記憶行動を確かめる実験には、モリス水迷路を用いました。この行動試験では、動物をプール内で泳がせ、周辺の風景を頼りに隠れたプラットフォーム（足場）を探すトレーニングを行います。通常はトレーニングを行うと容易にプラットフォームを探すことができますようになります。この時、脳内で主に使われているのが嗅内野、海馬です。したがって、嗅内野、海馬に障害が起こると、プラットフォームの場所を認識し記憶することができず、トレーニングを行ってもプール内のプラットフォームにたどり着けなくなります。

神経細胞の活動の観察には、機能的マンガン増強MRI法を用いました。マンガンはMRIの造影剤の1つで、カルシウムチャンネルを介して神経細胞内に流入します。神経が活動するとカルシウムが細胞内に流入し、伝達物質の開口放出を行ったりします。マンガン存在下では、このカルシウムの流入時にマンガンも同時に神経細胞内に流入し、活動している神経細胞群をMRIで強調シグナルとして視覚化すること

ができます。学習記憶行動の前のマウスにマンガンを注射し、その後、学習記憶行動を行います。学習記憶行動時に活動した神経細胞群には、マンガンが流入し細胞内に溜まっています。これをMRIによって観察し、活動した部位の画像を取得します。

本研究では、行動学、機能的マンガン増強MRI法、生化学解析、病理学的解析を用いた統合的な解析によって、過剰にリン酸化したタウタンパク質が嗅内野の神経活動低下を引き起こすことを見いだしました。

### 3. 研究成果

タウマウスでは、ヒトタウタンパク質を発現していないマウスに比べ、老化に伴った記憶障害が促進されていました（図1）。この時、機能的マンガン増強MRI法を使って神経活動を観測したところ、嗅内野神経活動が不活性化していました（図2）。さらに、嗅内野を詳しく解析すると、神経原線維変化や神経細胞の脱落は観察されず、過剰リン酸化されたタウタンパク質が神経細胞内に蓄積し、その部位のシナプス数を減少させていることを見いだしました（図3）。シナプスとは、神経細胞同士の連結する構造であり、シナプス数の減少が、この部位の神経活動低下を引き起こしていることが示されました。重要なことに、このモデルマウスにおけるシナプス数の減少は、神経細胞数の減少によるものではありませんでした。これらのことから、過剰にリン酸化されたタウタンパク質は、直接シナプスの減少を引き起こし、加齢依存的な記憶障害を誘導していることが示されました。このことはアルツハイマー病における最初の記憶障害がタウタンパク質の過剰リン酸化で引き起こされていることを示唆します。

この一連の研究は、脳の老化に伴って嗅内野に蓄積するタウタンパク質と記憶障害の関係を世界に先駆けて実証する成果となりました。

### 4. 今後の期待

過剰にリン酸化されたタウタンパク質は、リン酸化酵素の阻害剤で普通の状態に戻すことができます。今回の成果から、神経原線維変化ができる前の早期の記憶障害を見つけることができれば治療が可能となり、アルツハイマー病の早期発見が早期治療につながることを示されました。さらに、このモデルマウスを用いることで、老化、またはアルツハイマー病の初期の記憶障害の治療薬の開発に寄与することができると考えられます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター アルツハイマー病研究チーム

チームリーダー 高島 明彦 (たかしま あきひこ)

Tel : 048-467-9704 / Fax : 048-467-5916

脳科学研究推進部

嶋田 庸嗣 (しまだ ようじ)

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-462-4914

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 タウタンパク質

微小管結合タンパク質の一つ。アルツハイマー病の脳では過剰にリン酸化されたタウタンパク質の沈着物（神経原線維変化）が神経細胞内に観察される。

### ※2 $\beta$ アミロイドタンパク質

39-42 個のアミノ酸よりなるペプチド。大脳皮質で、老人斑を形成する。

### ※3 CaM kinase II プロモーター

CaM kinase II は、前脳特異的に発現しており、その発現制御領域（プロモーター）を用いることで外来性のタンパク質を前脳特異的に発現させることができる。

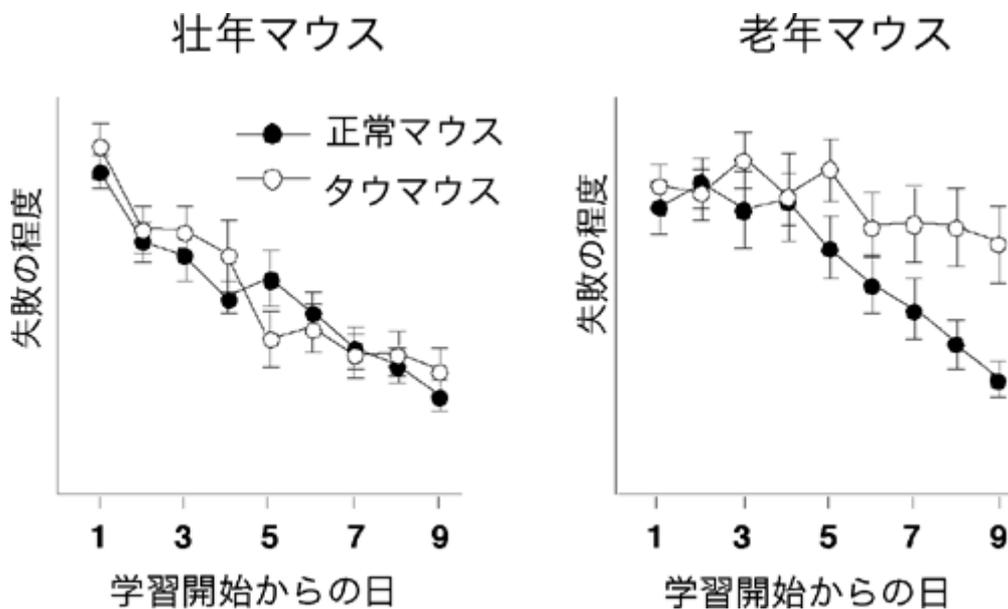


図1 モリス水迷路による学習機能の評価

失敗の程度は、ネズミが不可視プラットホームに到達するまでの間違いの多さを示す。老年正常マウスでは学習によって間違いが減少したが、老年タウマウスでは減少しなかった。タウマウスは、老化に伴って場所学習に障害を受けることを示す。用いたネズミはそれぞれ15-25匹。

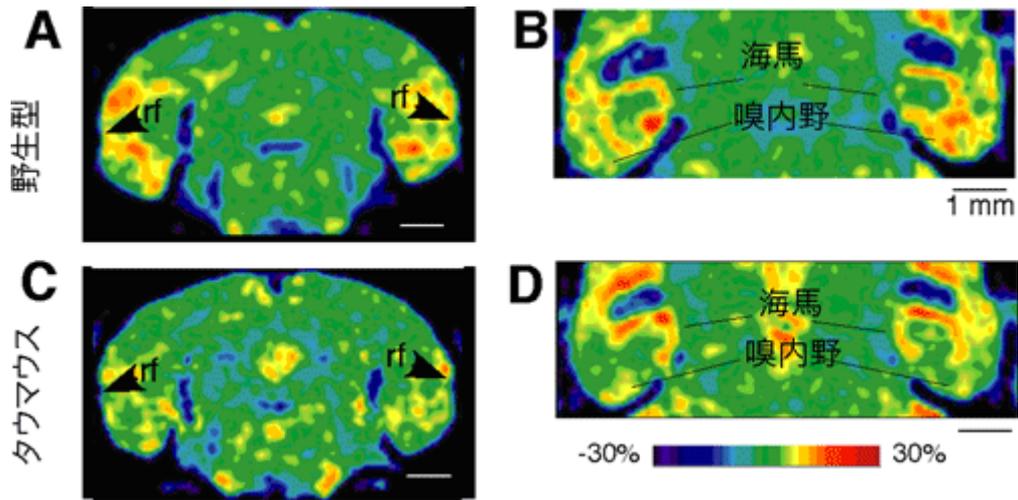


図2 老年マウスの場所学習時の脳活動パターン

タウマウスでは、老化に伴って嗅内野の神経活動が抑制されていた。

(A・C) マウス脳の冠状断面

(B・D) マウス脳の水平断面

rf : 嗅脳溝

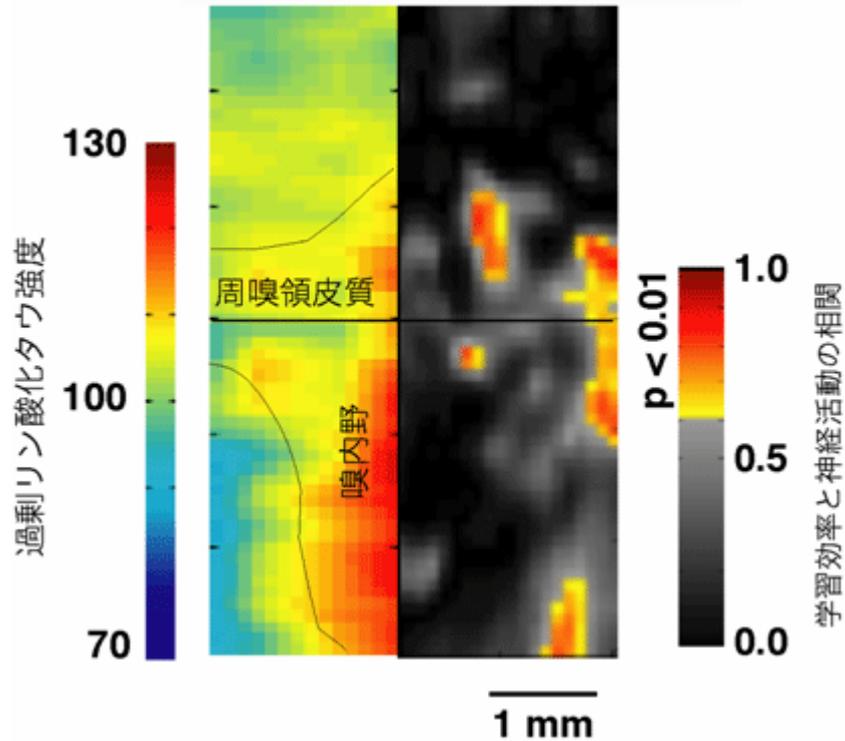


図3 老年タウマウスにおける学習レベルと嗅内野の神経活動

老年タウマウスにおける学習レベルと嗅内野の神経活動はよく相関しており (図右 : 赤が相関の高いところ、黒は相関の無い領域)、このことから嗅内野の神経活動の低

下が、場所学習障害の主要因と考えられた。また、過剰リン酸化したタウタンパク質の蓄積は嗅内野に見られた（図左：赤くなるほどタウタンパク質が過剰にリン酸化されていることを示す）。