
タウオパチーからみた アルツハイマー病

Alzheimer's disease, aspect from tauopathy

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部／部長

高島明彦*

はじめに

β アミロイド蓄積はアルツハイマー病に特異的な病理変化であるが、神経原線維変化はアルツハイマー病以外にも老年期認知症では観察される病理像である。家族性アルツハイマー病の遺伝子解析から β アミロイド前駆体蛋白遺伝子に突然変異が観察されたことから1992年にJohn Hardyらは β アミロイド蓄積がアルツハイマー病発症の原因であるとする β アミロイド仮説を提唱した¹⁾。それ以降 β アミロイドを標的とした治療法開発研究が行われて来た。 β アミロイド免疫療法はモデル動物を用いた実験で老人斑の除去と認知機能の改善が観察され最も期待された治療法であったが、治験の結果、老人斑は消失しているが認知症の進行を阻止することは出来なかった²⁾。さらに β アミロイドを標的とした治験のほとんどがPhase IIIで脱落しており、新たなアルツハイマー病の治療標的が求められている。

神経原線維変化はアルツハイマー病だけではなく他の老人性認知症でも観察される。逆に言えば神経原線維変化があれば認知症を呈すると考えられる。ここではアルツハイマー病を神経原線維変化を示すタウオパチーと考え、神経原線維変化形成機構、タウ凝集と神経変性、凝集阻害剤の効果について述べる。

アルツハイマー病発症機構

Braakらの観察から神経原線維変化は嗅内野／海馬から形成され大脳皮質辺縁系、新皮質へと拡大する³⁾。この拡大様式はアルツハイマー病臨床症状で

ある記憶障害から認知症への進行を説明する。嗅内野・海馬の神経原線維変化は加齢に依存して形成される。大脳辺縁系・新皮質の神経原線維変化形成は β アミロイド蓄積に依存的に形成される。従って、神経原線維変化形成という視点でアルツハイマー病発症をみると加齢と β アミロイドという2つのカスケードによって引き起こされると考えられる。神経原線維変化を生じている部位では神経脱落、シナプス消失が観察される⁴⁾。モデル動物を用いた検討から神経原線維変化形成と神経脱落は乖離しており、神経原線維変化を形成する過程で神経脱落が引き起こされることが示唆されている。

神経原線維変化形成機構

神経原線維変化を構成するタウはリン酸化酵素GSK-3 β などによって過剰にリン酸化され微小管結合能を失いタウ同士が互いに結合し可溶性タウオリゴマーを形成する。このオリゴマーが成長し約40個のタウ分子が β シート構造をもつ凝集体を形成するようになると不溶性となり顆粒状の構造物として観察されるようになる。この濃度が増大すると顆粒状タウ凝集体同士が結合することで、PHF (Paired helical filament) を形成する。これらの凝集過程は試験管内タウ凝集を原子間力顕微鏡および生化学的手法を用いて明らかにされた。さらにヒト前頭前野サンプルからこの顆粒状タウ凝集体が見いだされ、神経原線維変化を示す数十年前からこの顆粒状タウ凝集体濃度の増大が引き起こされていることが示された^{5,6)}。このことから、神経原線維変化形成する以前

* Akihiko Takasima: Director, Department of Aging Neurobiology, National Center for Geriatrics and Gerontology.

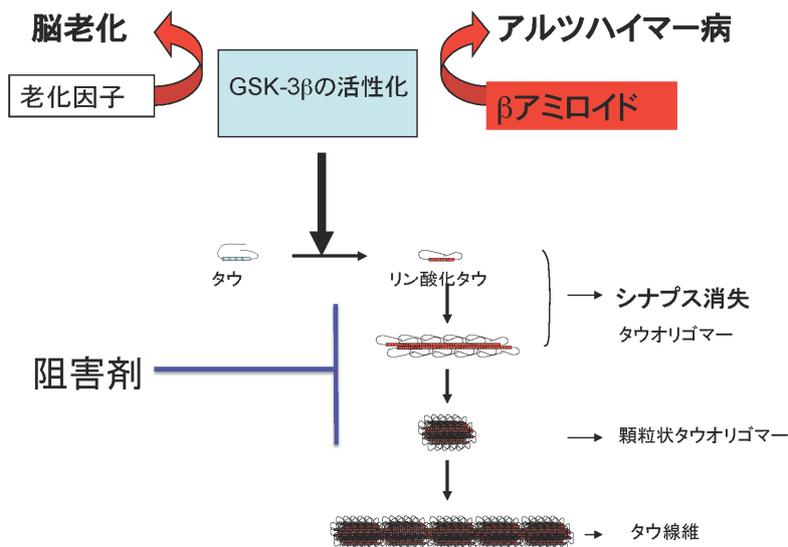


図 1

にタウは凝集を始め顆粒状凝集体を形成すると考えられる。

タウ凝集体と神経脱落、シナプス消失

これら神経原線維変化を形成する前に出現するタウ凝集体が神経変性にどのように関係しているのかを異なるヒトタウ発現マウスを詳細に検討することでそれぞれのタウ凝集体の役割を明らかにした。野生型ヒトタウを発現するマウスは加齢しても神経原線維変化も神経脱落も示さない。しかし、このマウスは老齢期に学習記憶障害を示す。このマウスの詳細な検討から嗅内野/海馬の神経活動低下が生じていることが明らかになった。このマウスの嗅内野/海馬には過剰リン酸化タウが蓄積し、更にその部位でシナプス消失が生じていることが判明した。すなわち、過剰リン酸化タウはシナプス消失に関与しているのである。このことから、老齢期に嗅内野/海馬で過剰リン酸化が生じ、その結果シナプス消失によって学習記憶障害が生じると考えられた⁷⁾。

タウ遺伝子変異P301Lは前頭側頭葉認知症を引き起こす。この変異はタウ凝集を引き起こし易い変異であり、ヒトタウでこの変異を持つ遺伝子をマウスに発現するとサルコシル不溶性タウ凝集を示す。野生型ヒトタウ発現マウスと大きな違いは不溶性タウを生じることと神経脱落を示す点であった。同じ変異を持つ他のマウスモデルでは内在性タウの30倍程度の発現で神経原線維変化を病的に生じるが、我々のマウスは内在性タウの3倍程度の発現であり、病理染色では神経原線維変化を生じない。これらの

ことは顆粒状タウ凝集体形成が神経脱落を生じること示唆している⁸⁾。

おわりに

図1に示すように加齢因子、βアミロイドによってそれぞれ異なる部位のタウリン酸化が生じ、この過剰リン酸化タウが凝集していく過程で可溶性のタウオリゴマーはシナプス消失に関与し、顆粒状タウ凝集体は神経脱落に関与する。この細胞死を免れた神経細胞に神経原線維変化が生じる⁹⁾。このように考えると神経原線維変化は神経変性過程の墓標のようなものであり、それ以前のタウ凝集、特に顆粒状タウ凝集体形成を阻害することで神経脱落を抑制し認知症進行を遅らせることが期待される。

文献

- 1) Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10; 256 (5054): 184-5.
- 2) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008 Jul 19; 372 (9634): 216-23.
- 3) Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996; 165: 3-12.

- 4) Takashima A. Amyloid-beta, tau, and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17 (4): 729-36.
- 5) Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* 2006 Mar; 54 (3): 197-201.
- 6) Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yoshiike Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Granular tau oligomers as intermediates of tau filaments. *Biochemistry.* 2007 Mar 27; 46 (12): 3856-61.
- 7) Kimura T, Yamashita S, Fukuda T, Park JM, Murayama M, Mizoroki T, Yoshiike Y, Sahara N, Takashima A. Hyperphosphorylated tau in parahippocampal cortex impairs place learning in aged mice expressing wild-type human tau. *EMBO J.* 2007 Dec 12; 26 (24): 5143-52.
- 8) Kimura T, Fukuda T, Sahara N, Yamashita S, Murayama M, Mizoroki T, Yoshiike Y, Lee B, Sotiropoulos I, Maeda S, Takashima A. Aggregation of detergent-insoluble tau is involved in neuronal loss but not in synaptic loss. *J Biol Chem.* 2010 Dec 3; 285 (49): 38692-9.
- 9) Takashima A. Tau aggregation is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2010 Dec; 7(8): 665-9.

この論文は、平成 24 年 6 月 9 日（土）第 19 回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。