

神経原線維変化と記憶障害を起こすマウスの開発に成功

痴ほう症の研究を大きく前進させるモデル動物

監修：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

当研究所は、高齢者やアルツハイマー病患者と同じ変化が神経細胞に生じ、記憶障害を起こすマウスの開発に世界で初めて成功した。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の高島明彦チームリーダーらの研究グループによる成果。アルツハイマー病患者の脳では、茶褐色の老人斑が生じるとともに、神経細胞中に繊維状のものが大量に蓄積(神経原線維変化)し、神経細胞が脱落する。研究グループでは、ヒトの家族(遺伝)性痴ほう症患者に見られる「タウ」という遺伝子に注目。この変異タウ遺伝子をマウスの脳に特異的に発現させると、加齢に伴い、神経原線維変化が起きた。また遺伝子導入マウスは、記憶障害を起こすことも確認され、アルツハイマー病患者と同様の症状が生じていることが分かった。このモデルマウスを用いることによって、アルツハイマー病で引き起こされる記憶障害のメカニズム解明に弾みがつくばかりでなく、痴ほう症の新たな治療薬の開発につながるものと期待される。

● アルツハイマー病患者の脳には、アミロイドと呼ばれるタンパク質がたまり、それが老人斑という形で現れる。また、神経細胞が脱落する脳の部位では、神経原線維変化が観察される。神経原線維変化は、タウ遺伝子によって神経細胞内に形成されるタウタンパク質のリン酸化によって引き起こされる。タウタンパク質は、微小管という細胞の形を支えるもの(細胞骨格)とくっつき、これを安定化する働きがある。このタンパク質がリン酸化されると、微小管が細胞の形を支えられなくなり、神経細胞は死に至る。一方、神経原線維変化を引き起こし、痴ほうを発症

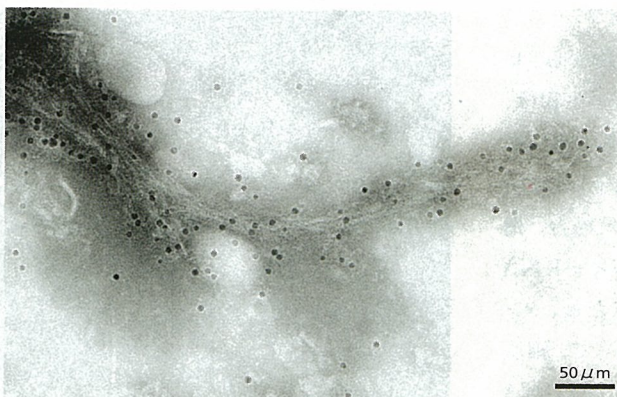
する神経変性疾患の一つに「前頭側頭型痴ほう症」がある。この疾患では、アミロイドの蓄積なしに神経原線維変化が起こる。この原因遺伝子がタウであることから、タウの異常が神経原線維変化と神経細胞死に関与することが明らかとなってきた。

● 研究グループでは、第17染色体遺伝子に由来する前頭側頭型痴ほう症の解析によって得られた、ある1家系のタウ遺伝子の変異体(R406W)に注目した。この変異を持つ患者は、アルツハイマー病と同じく、発症初期に記憶障害を引き起こす。このヒト由来の遺伝子を、プロモーターを用いてマウス脳へ導入し、老化した(18カ月経過)マウス脳を病理学的手法によって調べてみたところ、海馬などにヒトの神経原線維変化で見られるのと同じ特徴が観察された。さらに、界面活性剤を用いて不溶性のタウを回収し、電子顕微鏡で観察すると、“ストレート・フィラメント”と呼ばれるタウ線維を形成していることが明らかになった(写真)。すなわち、このマウスではヒトと同じく、加齢によって神経原線維変化を示したのである。

● さらに行動実験を行った結果、このマウスでは運動能力、聴覚、痛覚には異常がな

いことが示された。そこで、条件付き恐怖記憶実験を行った。この実験では、まずマウスを箱に入れ、一定時間後ブザーを聞かせ電気ショックを与える。そうすると、マウスは恐怖のため体を固縮(freezing)させる。この学習を行った2日後、ブザーだけを聞かせたところ、対照マウスと比べて神経原線維変化を示すマウスではfreezing時間が有意に減少していた。15日後に同じ箱に入れただけの実験でも同様であった。つまり神経原線維変化を示すマウスは、連合記憶障害、すなわち、ある条件で学習した記憶を思い出すことができなくなっていた。

● 神経原線維変化は、加齢に伴い増大し、アルツハイマー病患者などではそれが悪性化している。この変化を引き起こすモデル動物は、世界で初めてであり、脳の老化や痴ほう症が起きる仕組みの解明につながることも、アルツハイマー病で引き起こされる記憶障害、痴ほうの新しい治療薬開発につながるものと期待される。本研究成果の詳細は、米国の科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America :PNAS』(10月15日号)に掲載された。 ■



タウ変異体を導入したマウス脳から精製した神経原線維変化に含まれるタウ線維(棒状に見えるもの)