

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創
出

2018 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

長谷川 成人

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
分野長

神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構

主たる共同研究者:

山田 薫 (東京大学 大学院医学系研究科 助教)

吉田 雪子 (東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野 主席研究員)

研究成果の概要

神経変性疾患の中で2番目に多いパーキンソン病、レビー小体型認知症患者脳から α シヌクレイン線維を分離し、MRCと共同研究でその構造を解明した。患者脳からの α シヌクレイン線維は直径10nmの捻じれのない線維がほとんどと思われたが、よく観察すると約25%は捻じれがあることがわかり、ヘリカル再構成による構造解析なされた。1例のパーキンソン病患者、2例の認知症を伴うパーキンソン病患者、3例のレビー小体型認知症患者脳からの α シヌクレイン線維を解析した結果、いずれも31番目のグリシンから100番目のロイシンが折り畳まれ(Lewy fold)、線維中心を形成していることが判明した。特異的なPETリガンドの開発などに役立つと考えられる(Nature 2022a)。様々な疾患脳の不溶性画分のクライオ電顕解析から、新規アミロイド TMEM106B が発見され、その折り畳み構造が解明された。TMEM106B はリソソーム/エンドソームタンパク質で、FTLD-TDP のリスク遺伝子としても報告されている。孤発性および遺伝性のタウオパチー、A β アミロイドーシス、シヌクレイノパチー、TDP-43 プロテイノパチーの22人の患者と、アミロイド蓄積を認めない対照者3人の前頭葉皮質において、TMEM106B 線維が含まれていた。20~101歳の脳疾患のない健常者16人の前頭葉皮質を抗TMEM239抗体で解析した結果、27kDaの陽性バンドが高齢者の脳に検出され、加齢依存的にTMEM106Bは蓄積することが示唆された(Nature 2022b)。タウ、 α シヌクレイン、TDP-43が線維化して蓄積する病変は、様々な神経疾患で認められ、多様な臨床症状や病理像が観察される。疾患ごとに特徴的病理を形成する異常タンパク質は生化学的にも異なるが、クライオ電顕解析によってその構造が異なることが明らかとなった(Acta Neuropathol 2022)。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology”. *Nature*. 2022 Oct; 610 (7933): 791-795.
- 2) “Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains”. *Nature*. 2022 May, 605 (7909): 310-3148.
- 3) “Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, α -synuclein and TDP-43”. *Acta Neuropathol*. 2022 Jun; 143 (6): 613-640.