

長谷川成人

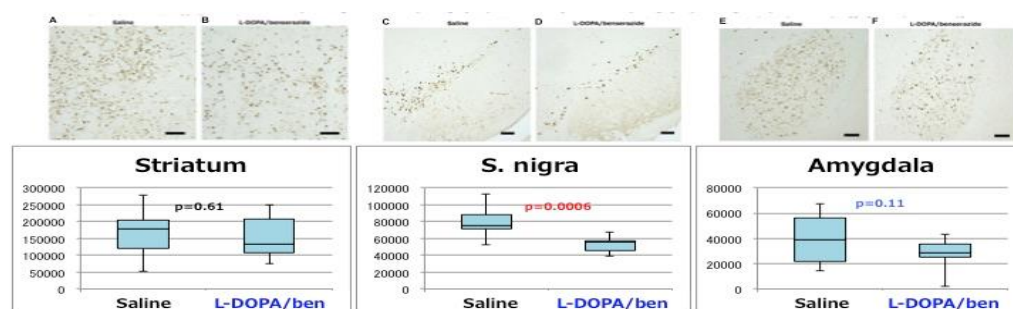
東京都医学総合研究所認知症高次脳機能研究分野認知症プロジェクト  
認知症高次脳機能研究分野 分野長・プロジェクトリーダー

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

## § 1. 研究成果の概要

多くの神経変性性認知症や神経難病には、脳や脊髄の神経細胞やグリア細胞内に特徴的な異常タンパク質の病変が認められ、病変分布は病気の症状と関係し、病変の広がりや病態進行と密接に関係する。異常タンパク質は特異な線維状微粒子であり、近年これらがタンパク質感染因子「プリオン」と同じように正常型タンパク質を異常型に変換、増殖することが提唱されている。私達はこの細胞内異常タンパク質微粒子の形成、放出機構を探ることで病気の進行機序の解明と治療法の開発につなげたいと考える。今年度、吉田グループはパーキンソン病の原因タンパク質である $\alpha$ シヌクレインを安定発現する培養細胞株を多数樹立した。また、 $\alpha$ シヌクレイン線維をシードとして添加することで正常型 $\alpha$ シヌクレインが凝集することを確認し、細胞の種類やシードの種類による違いについて検討した。山田グループは野生型マウス脳に $\alpha$ シヌクレイン線維を接種するマウスモデルを導入し、接種後数ヶ月でリン酸化 $\alpha$ シヌクレインの病変が形成されることを確認した。またシード活性を有するタンパク質微粒子を特異的に検出する実験系を利用し、認知症の原因となるタウのシードが 2000kDa 以上の分子として存在すること、リソソームエキソサイトーシスはその細胞外放出に関与することを明らかにした。代表グループは、様々な認知症患者脳に蓄積する異常型タウ、 $\alpha$ シヌクレイン、TDP-43 の精製方法の検討を行うと共に、その生化学、構造解析を行った。一つの成果として、英国 MRC 分子生物学研究所との共同研究で、大脳皮質基底核変性症(CBD)患者脳から精製したタウ線維の構造をクライオ電顕解析により世界で初めて明らかにした。CBD のタウは新規の折り畳み構造を形成していることが明らかとなった。また、培養細胞、マウスモデル構築のための様々な解析や治療薬評価についての検討を行った。L-DOPA はパーキンソン病治療薬のゴールドスタンダードだが、 $\alpha$ シヌクレイン伝播に対する効果は検討されていなかった。そこでマウスに $\alpha$ シヌクレイン線維を接種し 28 日後に、マウス 10 匹ずつを 2 グループに分け、生理食塩水か、L-DOPA (benserazide 合剤)を経口投

与し、28 日後にリン酸化  $\alpha$  シヌクレイン病理を評価した。線条体では対照と比較して有意な低下はみられなかったが、黒質では L-DOPA 投与群でリン酸化  $\alpha$  シヌクレインの有意な減少が観察された ( $p < 0.001$ ) (下図)。扁桃体でも統計的有意差はないものの減少傾向が観察された。この結果は、L-DOPA が黒質における  $\alpha$  シヌクレインの凝集、マウスの脳における  $\alpha$  シヌクレインの伝播を抑制することを示唆する。



#### 【代表的な原著論文】

1. Zhang W, Tarutani A, Newell K, Murzin A, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer H, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. *Nature* 580(7802): 283–287, 2020.
2. Shimozawa A, Fujita Y, Kondo H, Takimoto Y, Terada M, Sanagi M, Hisanaga SI, Hasegawa M. Effect of L-DOPA/Benserazide on Propagation of Pathological  $\alpha$ -Synuclein. *Front Neurosci* 14; 13:595, 2019.
3. Tanaka Y, Yamada K, Satake K, Nishida I, Heuberger M, Kuwahara T, Iwatsubo T. Seeding Activity-Based Detection Uncovers the Different Release Mechanisms of Seed-Competent Tau Versus Inert Tau via Lysosomal Exocytosis. *Front Neurosci* 21;13:1258, 2019.

## § 2. 研究実施体制

### (1) 長谷川グループ

- ① 研究代表者: 長谷川 成人 (東京都医学総合研究所 認知症高次脳機能研究分野長)
- ② 研究項目
  - ・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

### (2) 吉田グループ

- ① 主たる共同研究者: 吉田 雪子 (東京都医学総合研究所生体分子先端研究分野 主席研究員)
- ② 研究項目
  - ・病原性タンパク質微粒子の品質管理不全と放出型への転換機構

### (3) 山田グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
  - ・病原性タンパク質微粒子の放出・伝播の in vivo 検出系の確立

