

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

2020年度 年次報告書

長谷川 成人

(公財)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

§ 1. 研究成果の概要

神経変性疾患の主な原因タンパク質微粒子を構成する α シヌクレインとタウについて、培養細胞及び野生型マウスを用いたモデル構築に関する検討、患者脳に蓄積するタンパク質の構造と生化学解析に関する検討を行った。リコンビナント α シヌクレインを異なる条件下で線維化し性質を比較した結果、両者でプロテアソームと相互作用やプリオン様活性に大きな違いが認められた。細胞内環境の違いにより異なる構造、異なる性質の線維が形成され、細胞毒性や伝播活性に違いが生じることが示唆された。デキストラン硫酸存在下で線維化したリコンビナントタウを野生型マウス脳に接種した結果、接種後 1 カ月でリン酸化タウの蓄積病変が出現し、時間経過と共に接種部位と神経連絡をもつ部位への伝播が観察された。本モデルは認知症患者に見られるタウ病変を野生型マウスで短期間に再現するモデルであり、タウ伝播のメカニズム解明やタウ伝播を標的とした治療法開発などに有用と考えられる。患者脳のタンパク質解析では、多系統萎縮症(MSA)の剖検脳から α シヌクレイン線維を分離濃縮し、MRC 分子生物学研究所との共同研究でクライオ電顕解析を実施し、世界ではじめて患者脳由来の α シヌクレイン線維の構造解明に成功した。既報の合成 α シヌクレイン線維の構造とは異なり、MSA α シヌクレイン線維は2つのプロトフィラメントで構成される2種類の線維が非タンパク質性分子を介して結合している構造をとっていた。またレビー小体型認知症患者脳に蓄積する α シヌクレイン線維はMSAと異なる構造であることが確認された。今後 α シヌクレイン凝集体を可視化するPETプローブ開発や治療薬開発に有用と考えられる。様々なタウオパチー患者脳に蓄積するタウ線維について翻訳後修飾解析も行った結果、リン酸化、ユビキチン化、アセチル化、脱アミド化など多数の修飾が同定され、タウの線維構造と密接な関係があることが示唆された。

§ 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脳・神経科学研究分野、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基礎医科学研究分野、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

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy” Nature 585(7825):464-469, 2020.
- 2) “Dextran sulphate-induced tau assemblies cause endogenous tau aggregation and propagation in wild-type mice” Brain Communications 2(2):fcaa091, 2020.
- 3) “ α -Synuclein strains that cause distinct pathologies differentially inhibit proteasome” eLife 9:e56825, 2020.
- 4) “Comparison of common and disease-specific post-translational modifications of pathological tau associated with a wide range of tauopathies” Front Neurosci 581936, 2020.