

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

2021 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

タウオパチーの中で、進行性核上性麻痺 (PSP)、球状グリア性タウオパチー (GGT)、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) などのタウ線維の構造を MRC 分子生物学研究所との共同研究により解明した。PSP と GGT のタウ線維は 3 層構造の新規の折り畳み構造、AGD の線維は CBD の線維の構造に似た 4 層構造であることが明らかとなった。これらの結果などからタウの折り畳み構造に基づいた疾患分類が提唱された (*Shi Y, et al, Nature 2021*)。

アルツハイマー病 (AD)、ピック病 (PiD)、PSP 及び CBD 患者脳から調製したタウ線維をタグ付 3R タウ、4R タウを発現する SH-SY5Y 細胞に導入すると、タウ抗体及びタグ抗体で標識される多数の線維が観察された。この細胞内で線維化したタウは導入したタウ線維の形態と類似しており、生化学的にも酷似していた。これらの結果はタウの線維が鋳型として働き、正常型タウを重合させて線維化することを支持する (*Tarutani A, et al, Brain 2021*)。

患者脳におけるタウの病態をマウスで再現するため、ヒトと同じように 3R タウと 4R タウを発現するマウスを CRISPR-Cas9 system を使い作出した。このマウスに AD、CBD、PiD の患者由来のタウ線維を接種した結果、8~12 ヶ月後にそれぞれの疾患の病理に近いタウ病変が観察された。また AD タウを接種したマウスでは、3R タウと 4R タウの両方が、CBD タウを接種したマウスでは 4R タウだけが、PiD タウを接種したマウスでは 3R タウだけが蓄積し、接種した患者タウと同じタウアイソフォームが異常型に変換、蓄積することが *in vivo* で証明された (*Hosokawa M, et al, Brain 2022*)。

核に局在する RNA 結合タンパク質の一種である TDP-43 は、ALS や前頭側頭型認知症 (FTD) のユビキチン陽性構造物の構成成分である。今回、愛知医大と MRC 分子生物学研究所との共同研究により、2 例の認知症を伴う ALS/FTD から単離した TDP-43 線維の折り畳み構造をクライオ電顕解析によって明らかにすることに成功した。TDP-43 の C 末端の約 80 アミノ酸が線維中心を構成し、ダブルスパイラル状の新しい折り畳み構造をしていた。本研究は、ALS/FTD の病態解明、TDP-43 を標的とした診断薬、治療薬の開発につながることを期待される。(*Arseni D, Hasegawa M, et al, Nature 2022*)

## § 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) “Structure-based classification of tauopathies”, *Nature* 2021 Oct;598(7880):359-363.
- 2) “Structures of TDP-43 filaments from amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration”, *Nature* 2022 Jan;601(7891):139-143.
- 3) “Human tauopathy-derived tau strains determine the substrates recruited for templated amplification”. *Brain*. 2021 Sep 4;144(8):2333-2348.
- 4) “Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms”. *Brain* 2022 Mar 29;145(1):349-361.
- 5) “Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration”. *J Exp Med*. 2022 Mar 7;219(3):e20211275.