

認知症の病因「タウタンパク質」が脳から除去されるメカニズムを解明 ---脳内のグリアリンパ系がタウを押し流すことを発見---

東京大学
科学技術振興機構（JST）
日本医療研究開発機構

1. 発表者：

石田 和久（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 特任研究員）
山田 薫（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 助教）
西山 里瑛（東京大学大学院薬学系研究科 修士課程2年生）
西田 達（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 博士課程4年生）
橋本 唯史（東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学 特任准教授（研究当時））
岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆アルツハイマー病をはじめとする様々な認知症疾患の原因となるタウタンパク質（タウ）が、脳内から除去されるメカニズムを発見しました。
- ◆タウの除去を担う「グリアリンパ系（グリンパティックシステム）（注1）」の機能が低下したマウスでは、タウの蓄積が増加し、神経細胞が失われることがわかりました。
- ◆本研究で見出したグリアリンパ系の機能の促進が、アルツハイマー病などタウの蓄積する認知症の新たな予防・治療法として期待されます。

3. 発表概要：

超高齢化を迎える現代社会において、認知症の克服は喫緊の課題です。タウは、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経変性疾患で脳に蓄積して、神経細胞の死を招く、認知症の原因となるタンパク質です。しかしながらタウの蓄積を防止することにより神経細胞死を食い止める治療法は、これまでに開発されていませんでした。

東京大学大学院医学系研究科の石田 和久特任研究員、山田 薫助教、岩坪 威教授らの研究グループは、タウが脳内から除去される仕組みを明らかにすることが認知症の発症予防に繋がると考え、脳の細胞外での体液の流れに着目しました。研究チームは、マウスを用いた実験で脳内の老廃物を除去するグリアリンパ系（グリンパティックシステム）の仕組みによって、タウタンパク質が脳内から脳脊髄液（注2）に移動し、その後、頸部のリンパ節を通して脳の外へ除去されていること、またこの過程にアクアポリン4（注3）というタンパク質が関与していることを明らかにしました。さらにアクアポリン4を欠損し、脳からのタウの除去が低下しているマウスでは、神経細胞内のタウ蓄積が増加し、神経細胞死も助長されることがわかりました。本研究は慶應義塾大学医学部の安井 正人教授、阿部 陽一郎講師との共同研究として行われました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

アルツハイマー病をはじめとする、認知症を生じる様々な神経変性疾患において、タウが神経細胞内に異常に蓄積していることがわかっています。これまでの様々な研究から、タウの異常な蓄積は神経細胞死を引き起こし、認知症の発症を招くことが示されてきました。しかしながら、認知症においてタウが蓄積する原因が十分に解明されていないため、タウ蓄積を防止し、神経細胞死を抑制するような認知症治療法はいまだ開発されていません。タウを脳内から効率よく除去し、過剰な蓄積を防ぐことができれば、認知症の治療や発症予防も可能となるものと期待されますが、脳からタウが除去されるメカニズムは十分にわかっていませんでした。

【研究内容】

脳内では、グリアリンパ系（グリンパティックシステム）と呼ばれる機構が、体におけるリンパ系に対応する役割を果たし、細胞外での流れを生むことで、脳内で生じた老廃物を効率的に脳外へと除去していることが知られてきました。脳血管の周囲は、アストロサイト（注4）という細胞の突起に包まれており、この部分にはアクアポリン4という水を通すタンパク質が発現しています。アクアポリン4はグリアリンパ系におけるスムーズな体液の流れに重要なため、アクアポリン4を欠損すると、脳内の液流が滞ることがわかっています。東京大学医学系研究科の石田 和久特任研究員、山田 薫助教、岩坪 威教授らの研究グループは、蛍光分子で標識したタウタンパク質を使い、グリアリンパ系で駆動される細胞外の体液の流れにのって、タウが血管周囲の間隙を通して脳脊髄液に移動すること、さらに頸部のリンパ節を経由して脳の外へ除去されていることを初めて見出しました（図1(A)）。アクアポリン4を欠損したノックアウトマウスではこの除去過程が抑制され、その結果脳内のタウ量が増加することもわかりました。さらに脳の神経細胞にタウを異常に蓄積するタウ発現マウス（注5）においてアクアポリン4を欠損すると、神経細胞内のタウ蓄積がさらに増加し、神経細胞死が亢進し、脳が顕著に萎縮することを見出しました（図1(B)）。

【社会的意義】

本研究において、アルツハイマー病をはじめとする様々な認知症性疾患の原因となるタウが、脳から除去されるメカニズムが初めて明らかになりました。この除去過程に関わるアクアポリン4を欠損したマウスでは、タウの蓄積と神経細胞死が亢進したことから、タウの除去の低下は、認知症発症の原因の1つとして重要であるものと予想されます。本研究で見出されたタウの除去機構を促進することが可能となれば、タウの蓄積や神経細胞死を防止し、アルツハイマー病などの様々な認知症の新規の予防・治療法の開発につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」（課題番号：JP20dm0207073）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）「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」（課題番号：JPMJCR18H3）、日本学術振興会（JSPS）科学研究補助金 基盤研究（C）（課題番号：18K07388）、日本学術振興会（JSPS）科学研究補助金 基盤研究（A）（課題番号：20H00525）、新潟大学脳研究所共同研究費補助金（課題番号：#20012）、東大病院・ニプロ共同研究開発プロジェクトの支援を受けて実施しました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of Experimental Medicine」（オンライン版：2月25日）

論文タイトル：Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration.

著者：Kazuhisa Ishida[#], Kaoru Yamada^{#*}, Risa Nishiyama, Tadafumi Hashimoto, Itaru Nishida, Yoichiro Abe, Masato Yasui, Takeshi Iwatsubo^{*}

([#]: co-first authors ^{*}: corresponding authors)

DOI 番号：10.1084/jem.20211275

アブストラクト URL：https://rupress.org/jem/article-lookup/doi/10.1084/jem.20211275

6. 問い合わせ先：

【研究に関すること】

東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野

助教 山田 薫（やまだ かおる）

TEL：03-5841-3533

E-mail：yamadaka[at]m.u-tokyo.ac.jp

[at]を@に置き換えてください。

東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野

教授 岩坪 威（いわつぼ たけし）

TEL：03-5841-3541

E-mail：iwatsubo[at]m.u-tokyo.ac.jp

[at]を@に置き換えてください。

【報道に関すること】

東京大学 医学部・医学系研究科 総務担当

TEL：03-5841-3303 FAX：03-5841-8585

E-mail：ishomu[at]m.u-tokyo.ac.jp

[at]を@に置き換えてください。

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404 FAX：03-5214-8432

E-mail：jstkoho[at]jst.go.jp

[at]を@に置き換えてください。

【AMED 事業に関すること】

日本医療研究開発機構 疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

脳とこころの健康推進プログラム

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

TEL：03-6870-2286

E-mail：brain-m[at]amed.go.jp

[at]を@に置き換えてください。

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子（やすだ むつこ）

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

TEL : 03-3512-3524 FAX : 03-3222-2064

E-mail : crest[at]jst.go.jp

[at]を@に置き換えてください。

7. 用語解説：

（注1）グリアリンパ系（グリンパティックシステム）

脳内においてリンパ系と似た働きを持つ循環システム。血管周囲に存在する間隙を介して体液を循環させることで、脳内で生じた老廃物の除去に重要な働きをしている。「グリア」と「リンパ」をあわせた造語として、ロチェスター大学の Nedergaard 博士らが命名した。

（注2）脳脊髄液

脳や脊髄を覆う、無色透明の液体。脳や脊髄の保護、栄養補給などの役割を果たしていると考えられる。

（注3）アクアポリン4

アクアポリンは水分子を通すチャネルタンパク質で、ほ乳類では13種類が知られている。アクアポリン4はその一つで、脳、脊髄、視神経のアストロサイトに発現している。

（注4）アストロサイト

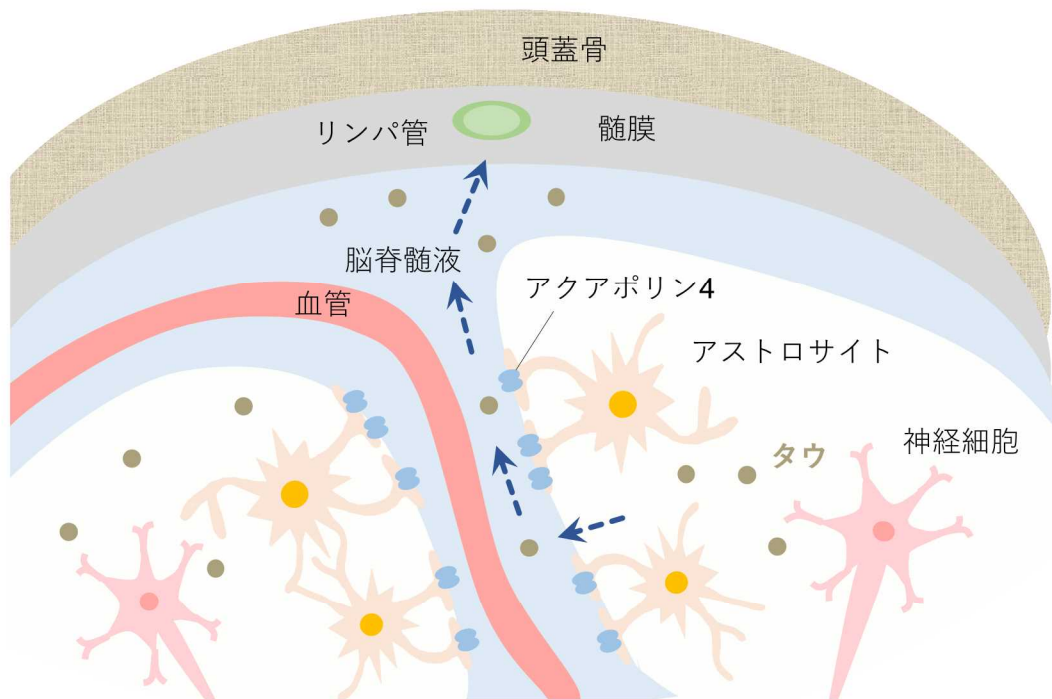
中枢神経系に存在し、星状に突起をのばした非神経細胞（グリア細胞）の一つ。神経細胞を支持し、その生存と機能を助けるなど、多様な役割を持つ。

（注5）タウ発現マウス

タウの遺伝子変異が原因で発症する認知症「家族性前頭側頭型認知症・パーキンソニズム」で見出された遺伝子変異を持つタウを神経細胞に過剰に発現するトランスジェニックマウス。加齢とともに神経細胞内にタウが蓄積し、神経細胞死を生じることから、タウ蓄積症・認知症のモデルとして用いられている。

8. 添付資料：

A



B

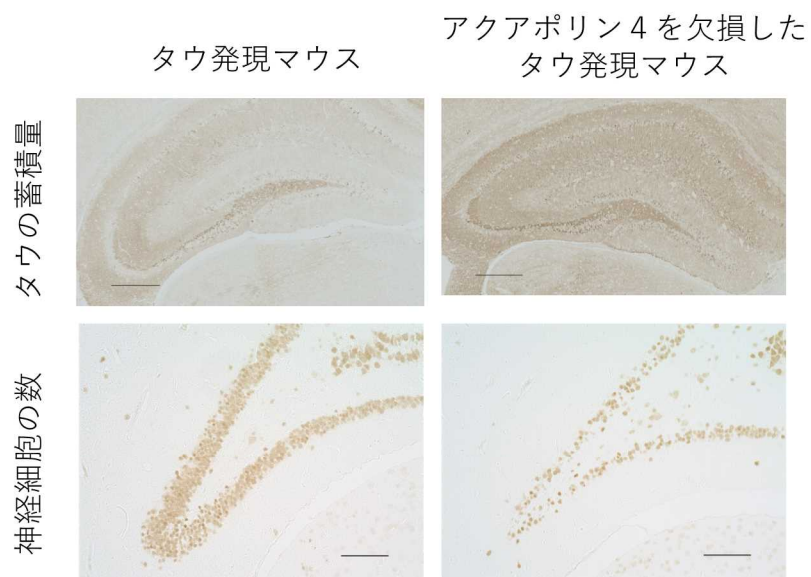


図1 脳内におけるタウの除去経路と、アクアポリン4の役割

- (A) タウは脳から脳脊髄液に移動し、その後リンパ管を経由して脳外へ除去される。
 (B) アクアポリン4を欠損するタウ発現マウスでは、脳内におけるタウ蓄積量（上段：茶色）が増加し、神経細胞の数（下段：茶色）が減少していた。